

51

Int. Cl. 2:

C 07 D 239/54

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/505

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 25 09 037 A 1

11

Offenlegungsschrift 25 09 037

21

Aktenzeichen:

P 25 09 037.3

22

Anmeldetag:

1. 3. 75

43

Offenlegungstag:

2. 9. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

1-Aryluracile, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

71

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

72

Erfinder:

Enders, Edgar, Dr., 5000 Köln; Haberkorn, Axel, Dr., 5600 Wuppertal

DT 25 09 037 A 1

BEST AVAILABLE COPY

⊕ 8.76 609 836/943

40/90

Zentralbereich
Patente, Marken
und Lizenzen

Er/Hg
Ib (Pha)

509 Leverkusen, Bayerwerk

28. FEB. 1975

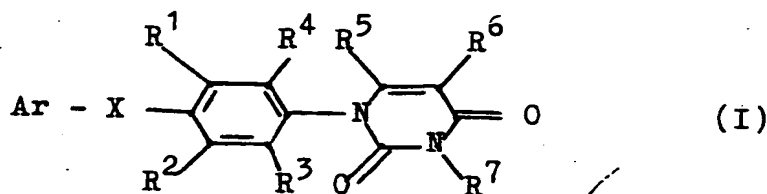
1-Aryluracile, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1-Aryl-uracile, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Coccidiosemittel.

Es ist bereits bekannt geworden, daß 2-(4-Phenylthio-phenyl)-, 2-(4-Phenylsulfinyl-phenyl)- und 2-(4-Phenylsulfonyl-phenyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-dione eine coccidiostatische Wirkung haben [siehe dazu Belg. Patente Nr. 740 403 und 773 583 2-Phenyl-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dione und die Verwendung dieser Verbindungen zur Bekämpfung der Coccidiose].

Von den literaturbekannten Coccidiostatica ist jedoch nur eine Wirkung auf die Geflügelcoccidiose bekannt geworden.

Es wurde gefunden, daß die neuen 1-Aryluracile der Formel



Le A 16 267

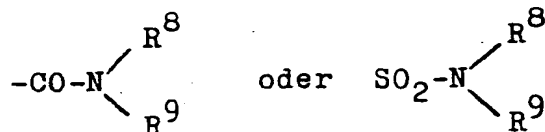
- 1 -

609836/0943

in welcher

Ar für gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Tetrahydronaphthyl steht,

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Nitro, Acylamino, Nitril, Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl oder für die Reste



stehen, wobei R^8 und R^9 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl stehen können oder wobei R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls weitere Hetero-atome enthaltenden heterocyclischen Ring bilden können, und

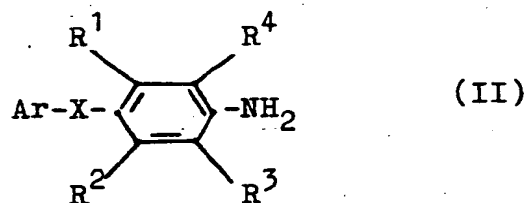
R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl oder Alkenyl stehen können, und

X für Sauerstoff, Schwefel, SO oder SO_2 steht,

starke coccidiocide Wirkung aufweisen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man 1-Aryluracile der Formel (I) erhält, wenn man

a) Verbindungen der Formel



in welcher

Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

Le A 16 267

- 2 -

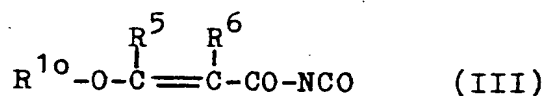
609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

3.

mit einem Acylisocyanat der Formel

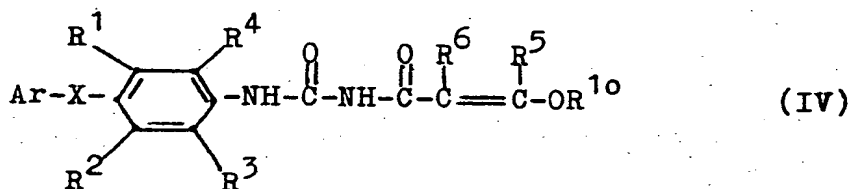
250 37



worin

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben und
 R^{10} für Alkyl steht,

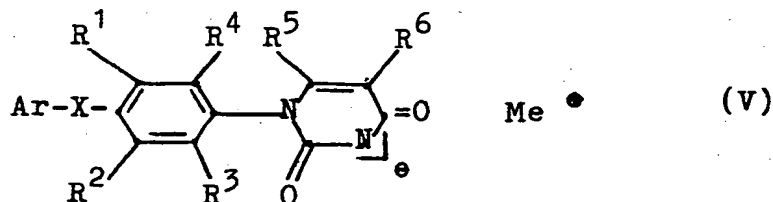
umsetzt und anschließend die hierbei erhaltenen Verbindungen der Formel



worin

Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Alkalimetallalkoxiden behandelt und das so erhaltene Alkalisalz des entsprechenden Uracil-Derivats der Formel



in welcher

Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung besitzen und

Me^\bullet für ein Alkalimetallkation steht,

durch Behandlung mit Säuren in das freie Uracil überführt und gegebenenfalls isoliert oder gegebenenfalls mit Alkylierungsmitteln oder Alkenylierungsmitteln in N-Alkyl- bzw. N-Alkenylverbindungen überführt,

Le A 16 267

- 3 -

609836/0943

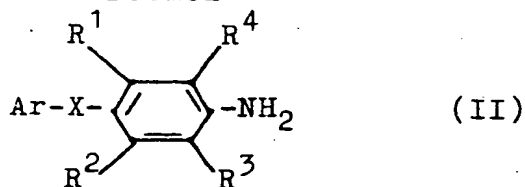
ORIGINAL INSPECTED

oder

- 4.

250037

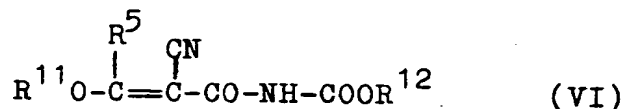
b) Verbindungen der Formel



in welcher

Ar, X, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung besitzen,

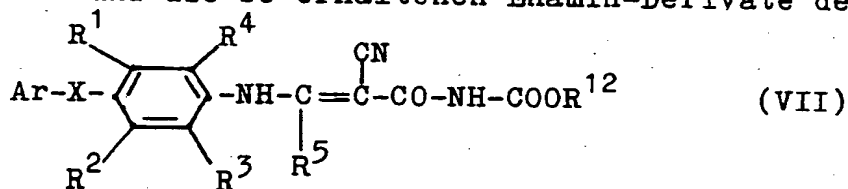
mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R¹¹ und R¹² für Alkyl stehen,

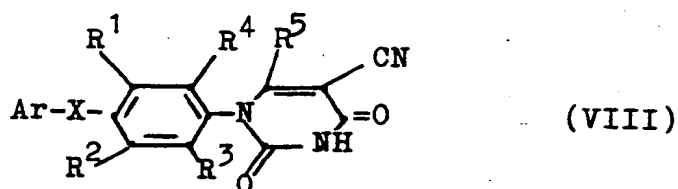
umsetzt und die so erhaltenen Enamin-Derivate der Formel



in welcher

Ar, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R¹² die oben angegebene Bedeutung besitzen,

durch Erhitzen in Uracil-Derivate der Formel



überführt, in welcher

Le A 16 267

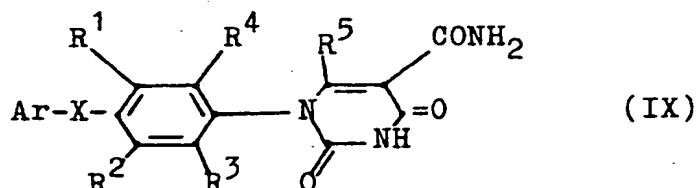
- 4 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

Ar, X, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung besitzen,

und gegebenenfalls isoliert sowie durch Hydrolyse bei höheren Temperaturen in Verbindung der Formel

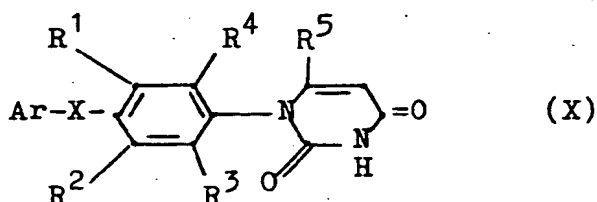


überführt,

in welcher

Ar, X, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung besitzen,

gegebenenfalls isoliert und durch weitere Hydrolyse und Decarboxylierung in Verbindungen der Formel



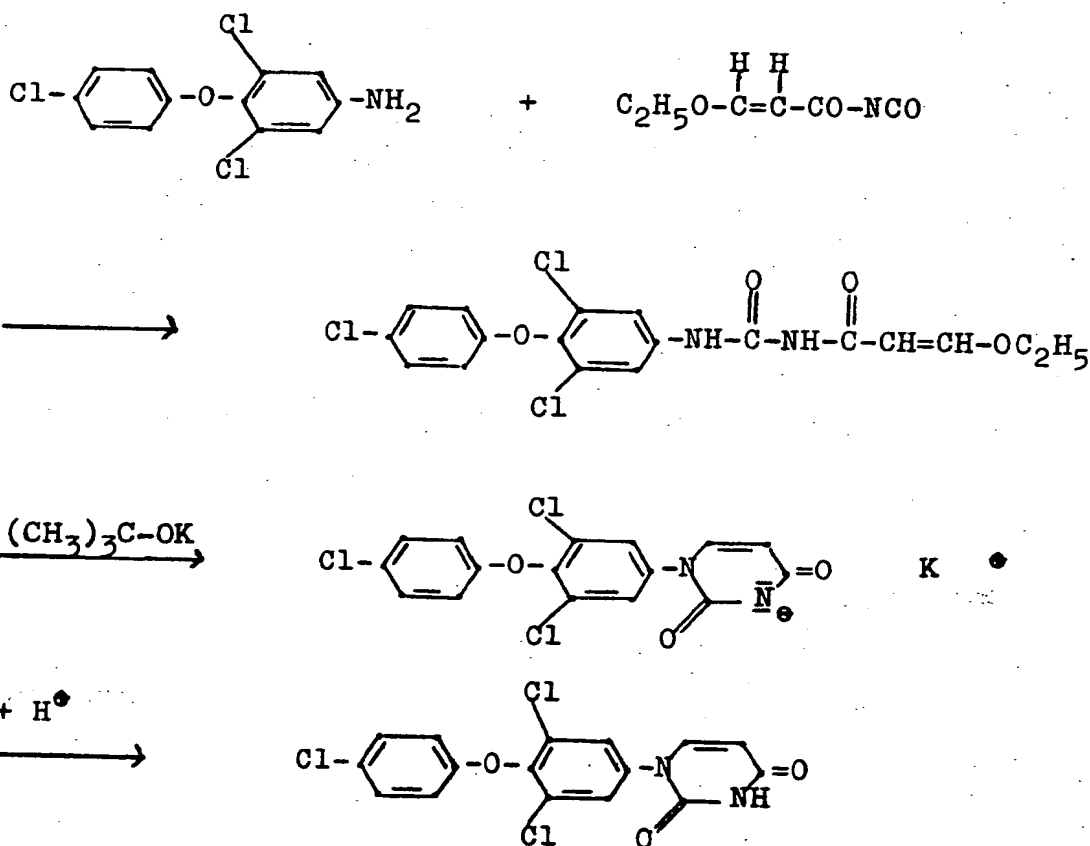
überführt, und diese gegebenenfalls mit Alkylierungs- bzw. Alkenylierungsmitteln in N-Alkyl- bzw. N-Alkenylverbindungen überführt.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen 1-Aryl-uracile eine weitaus bessere Wirksamkeit gegenüber dem Geflügelcoccid *E. tenella* als aus dem Stand der Technik bekannte, handelsübliche Stoffe wie 3,5-Dinitrotoluyamid, 1-[(4-Amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-2-picolinium-chloridhydrochlorid; 3,5-Dichlor-2,5-dimethyl-pyridon-4 sowie dem Komplex aus 4,4'-Di-(nitro-phenyl)-harnstoff und 4,6-Dimethyl-2-hydroxy-pyrimidin.

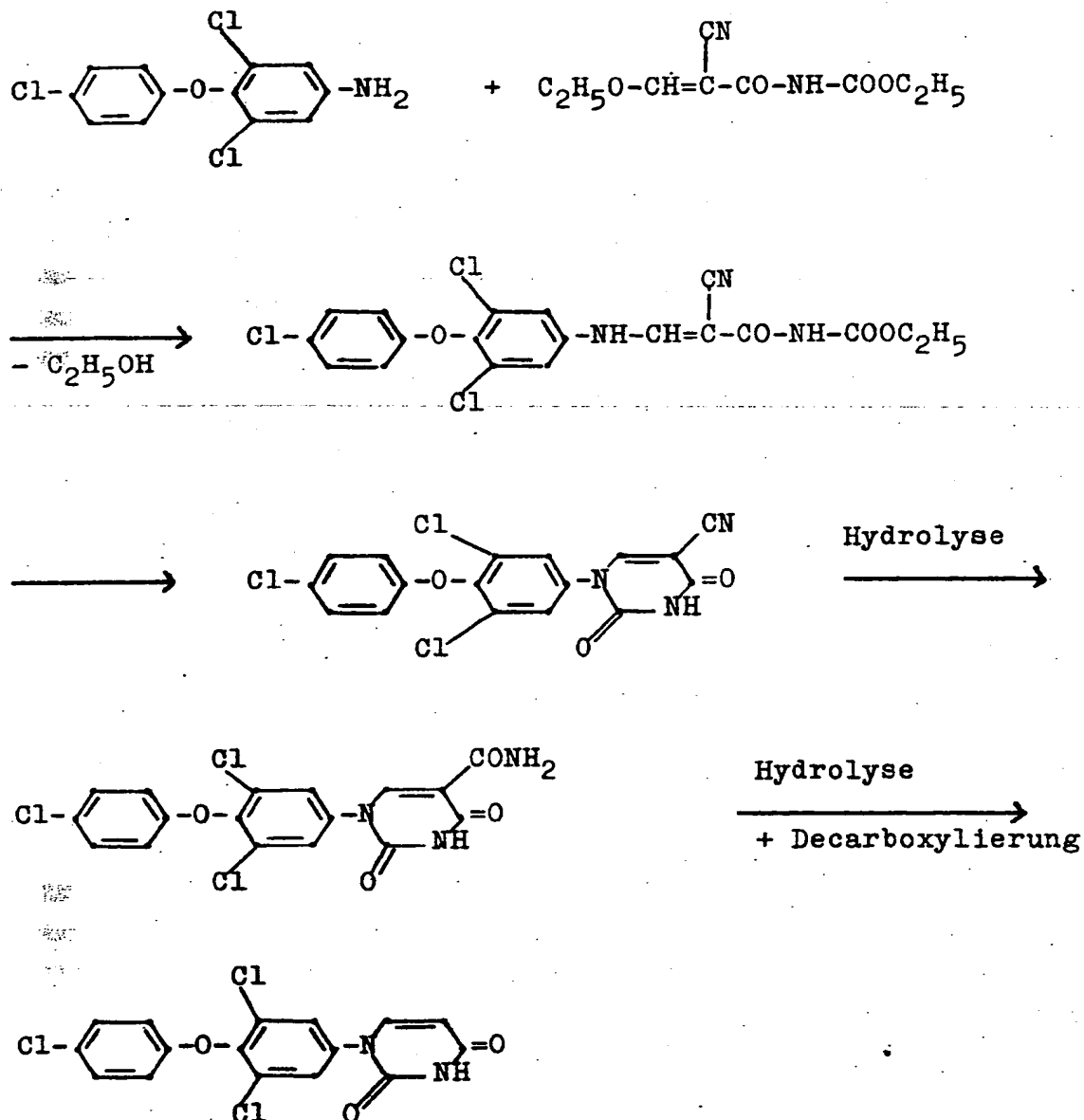
Darüber hinaus zeichnen sie sich noch dadurch aus, daß sie sowohl gegen die Geflügel- als auch gegen die Säugercoccidiose wirken. Diese Wirkungsbreite ist von im Handel befindlichen Coccidiosemitteln nicht bekannt.

Die erfindungsgemäßen Stoffe stellen somit eine Bereicherung der Veterinärmedizin dar.

Verwendet man bei der Verfahrensvariante a) 4',2,6-Trichlor-4-amino-diphenyläther und 3-Äthoxy-acryloyl-isocyanat als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



Verwendet man bei der Reaktionsvariante b) 4',2,6-Trichlor-4-amino-diphenyläther und N-(2-Cyan-3-äthoxy-acryloyl)-äthylurethan als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



In den Formeln II, IV, V, VII, VIII, IX und X steht Ar für gegebenenfalls substituiertes Aryl mit vorzugsweise 6 oder vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil. Beispielfhaft seien gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphthyl genannt.

Als Substituenten für das gegebenenfalls substituierte Aryl Ar kommen infrage:

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 oder 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propyloxy, Allyloxy und n-, i- und t-Butyloxy, Crotyloxy und Methallyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Äthylthio, n- und i-Propylthio, Allylthio und n-, i- und t-Butylthio, Crotylthio und Methallylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy, Acyloxy wie z. B. Acetyloxy; Methansulfonyloxy, Benzolsulfonyloxy; weiter Aryloxy wie Phenoxy, 4-Chlorphenoxy, 4-Bromphenoxy; weiter Acetyl, Propionyl, Benzoyl; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Chlor, Brom und Jod; Cyano; Nitro; Amino, Acylamino wie Acetylamino, Propionylamino, Benzoylamino, 4-Chlorbenzoylamino, Benzolsulfonylamino, N-Acetyl-N-methylamino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Dimethylamino, Methyl-äthyl-amino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboäthoxy; Amidocarbonyl, Mono- und

Le A 16 267

- 8 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

Dialkylamidocarbonyl, Arylamidocarbonyl; Sulfo ($-\text{SO}_3\text{H}$); Amidosulfonyl, Mono- und Dialkylamidulosulfonyl, Arylamidosulfonyl, Alkylsulfonyl wie Methylsulfonyl, Chlormethylsulfonyl, Äthylsulfonyl, Arylsulfonyl wie Phenylsulfonyl, 4-Chlorphenylsulfonyl.

In den Formeln II, IV, V, VII, VIII, IX und X können die Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise für:

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl genannt.

Halogen, insbesondere Chlor, Brom und Jod;

Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, insbesondere Methoxy, Äthoxy; Nitro; Acylamino mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielhaft seien genannt Acetyl-amino, Propionylamino, Butyrylamino;

Nitril, Alkoxy-carbonyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, beispielhaft seien genannt Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Trifluormethyl.

Die Reste R^8 und R^9 der Formel $-\text{SO}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^8 \\ \text{R}^9 \end{matrix}$ und der Formel

$-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^8 \\ \text{R}^9 \end{matrix}$ können jeweils gleich oder verschieden sein und

stehen für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen; oder R^8 und R^9 stehen für Alkenyl mit vorzugsweise 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielhaft seien genannt Allyl-, Methallyl und Crotyl;

oder R^8 und R^9 bilden zusammen mit dem durch sie angeschlossenen Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring. Der heterocyclische Ring kann als weitere Heteroatome 1 bis 3, vorzugsweise 1 Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine SO_2 - oder N-Alkyl-Gruppe enthalten, wobei Alkyl der N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder. Der 6-gliedrige heterocyclische Ring enthält vorzugsweise das Heteroatom oder die Heterogruppe in para-Stellung zum Aminstickstoffatom/amidstickstoffatom. Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, Morpholin, Thiomorpholin und N-Methylpiperazin genannt.

In den Formeln III, IV und VII stehen die Reste R^{10} , R^{11} bzw. R^{12} vorzugsweise für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl genannt.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen der Formel II sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Als Beispiele seien genannt:

- 4-Brom-4'-amino-diphenyläther,
- 4-Jod-4'-amino-diphenyläther,
- 2,6-Dichlor-4-amino-diphenyläther,
- 4',2-Dichlor-4-amino-diphenyläther,
- 4',2,6-Trichlor-4-amino-diphenyläther,
- 3',4',2,6-Tetrachlor-4-amino-diphenyläther,
- 4'-Brom-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
- 4'-Chlor-2,3,5,6-tetramethyl-4-amino-diphenyläther,
- 4'-Fluor-2-brom-4-amino-diphenyläther,

4-Jod-2,6-dimethyl-4-amino-diphenyläther,
4'-Chlor-2,6-diäthyl-4-amino-diphenyläther,
4'-tert.-Butyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Phenyl-2-jod-4-amino-diphenyläther,
4'-Phenoxy-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-(4"-Chlor-phenoxy)-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Cyan-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Cyan-2,6-dibrom-4-amino-diphenyläther,
4'-Cyan-2-chlor-6-jod-4-amino-diphenyläther,
3'-Nitro-2,5-dimethyl-4-amino-diphenyläther,
2'-Isopropoxy-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Methoxy-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Allyloxy-2,6-dibrom-4-amino-diphenyläther,
3',4'-Diäthoxy-2-methyl-6-brom-4-amino-diphenyläther,
2',6'-Dichlor-4-amino-diphenyläther,
2',6'-Dimethyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
2',6'-Diisopropyl-2-brom-4-amino-diphenyläther,
2',4',6',2,6-Pentachlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Methyl-2'-chlor-2-brom-4-amino-diphenyläther,
4'-Dimethylamidosulfonyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Pyrrolidinosulfonyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Morpholinosulfonyl-2,6-dimethyl-4-amino-diphenyläther,
4'-Dimethylamidocarbonyl-2-chlor-6-methyl-4-amino-diphenyläther,
4'-Methylsulfonyl-2,6-dibrom-4-amino-diphenyläther,
4'-Brom-2-methylsulfonyl-4-amino-diphenyläther,
4'-Brom-2-methoxy-6-chlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Methylsulfonyloxy-2,6-dibrom-4-amino-diphenyläther,
2',4'-Dichlor-2-nitro-4-amino-diphenyläther,
4'-Brom-2-dimethylamidosulfonyl-4-amino-diphenyläther,
4'-Chlor-3',5'-dimethyl-2-trifluormethyl-4-amino-diphenyläther,
3',4'-Dichlor-2-acetylamino-4-amino-diphenyläther,
4'-Chlor-2-methoxy-6-chlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Nitro-2-chlor-6-brom-4-amino-diphenyläther,
4'-Isooctyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,

12.

2',4'-Dichlor-2-methoxycarbonyl-4-amino-diphenyläther,
4'-Trifluormethylsulfonyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Phenylthio-2,6-dimethyl-4-amino-diphenyläther,
2',4'-Dimethyl-2-chlor-6-brom-4-amino-diphenyläther,
2',5'-Dichlor-2-isopropyl-4-amino-diphenyläther,
4'-Chlormethylsulfonyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Brom-2-cyan-4-amino-diphenyläther,
4'-Chlor-2-brom-6-methyl-4-amino-diphenyläther,
3',5',2,6-Tetrachlor-4'-hydroxy-4-amino-diphenyläther,
3'-Methyl-4'-dimethylamino-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-(2"-Oxo-pyrrolidiny1-(1"))-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther
4'-Diäthylamino-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther
4'-Methylsulfinyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther
4'-Hydroxy-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Acetylamino-2,6-dimethyl-4-amino-diphenyläther,
2',4'-Dinitro-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-Benzoylamino-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-(1"-Naphthyl)-2,6-dimethyl-4-amino-diphenyläther,
4'-(2"-Naphthyl)-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4'-(1"-Chlor-2"-naphthyl)-2,6-dichlor-4-amino-diphenyläther,
4',2,6-Tribrom-4-aminodiphenyläther,
4'-Jod-2,6-dibrom-4-aminodiphenyläther,
4',2,6-Trijod-4-amino-diphenyläther,
4'-Brom-2,6-dijod-4-amino-diphenyläther,
4'-Chlor-2,6-dijod-4-amino-diphenyläther,
4'-Fluor-2,6-dijod-4-amino-diphenyläther,
4'-Brom-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Nitro-2-chlor-diphenylsulfid,
4',2,6-Trichlor-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Methyl-2,6-dibrom-4-amino-diphenylsulfid,
4'-tert.-Butyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Acetylamino-2,6-dichlor-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Benzoylamino-2-methyl-6-chlor-4-amino-diphenylsulfid,
2'-Propionylamino-2,6-dichlor-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Dimethylamidosulfonyl-2-brom-4-amino-diphenylsulfid,

Le A 16 267

- 12 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

4'-Morpholinosulfonyl-2,6-dibrom-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Chlor-2-trifluormethyl-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Nitro-2,6-dichlor-4-amino-diphenylsulfid,
2',4'-Dichlor-2-nitro-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Chlor-2-dimethylaminosulfonyl-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Methylsulfonyl-2,6-dibrom-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Chlor-2,3,5,6-tetramethyl-4-amino-diphenylsulfid,
4'-Methyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenylsulfoxid,
4'-Chlor-2,6-dimethyl-4-amino-diphenylsulfoxid,
4'-2,6-Trichlor-4-amino-diphenylsulfoxid,
4'-Dimethylaminosulfonyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenylsulfoxid,
4'-Brom-2,6-dichlor-4-amino-diphenylsulfon,
4'-Acetyl-amino-2-brom-4-amino-diphenylsulfon,
4',2,6-Trichlor-4-amino-diphenylsulfon,
4'-Brom-2,6-dichlor-4-amino-diphenylsulfon,
4'-Methyl-2,6-dichlor-4-amino-diphenylsulfon,
4'-Phenyl-2-chlor-4-amino-diphenylsulfon.

Die erfindungsgemäß verwendbaren 3-Alkoxy-acryloylisocyanate der allgemeinen Formel III sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, wie z. B. durch Umsetzung der entsprechenden 3-Alkoxy-acrylsäurechloride mit Silbercyanat oder durch Umsetzung der entsprechenden 3-Alkoxy-acrylsäureamide mit Oxalylchlorid. An 3-Alkoxy-acryloylisocyanaten III seien beispielsweise genannt:

3-Äthoxy-acrylsäureisocyanat,
3-Methoxy-acrylsäureisocyanat,
3-Isopropoxy-acrylsäureisocyanat,
3-Methoxy-methacrylsäureisocyanat,
3-Äthoxy-methacrylsäureisocyanat,
3-Äthoxy-crotonsäureisocyanat,
3-Methoxy-crotonsäureisocyanat,
3-Butoxy-crotonsäureisocyanat,
3-Äthoxy-2-methyl-crotonsäureisocyanat,
3-Äthoxy-2-äthyl-crotonsäureisocyanat,
3-Äthoxy-2-allyl-crotonsäureisocyanat,
3-Methoxy-2-butyl-crotonsäureisocyanat.

Le A 16 267

- 13 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

- 14 -

Die erfindungsgemäß bei der Verfahrensvariante b) verwendbaren Verbindungen der Formel VI sind bekannt oder können nach bekannten Methoden, z. B. durch Umsetzung von Ortho-ameisensäuretrialkylestern mit Cyanacetylurethanen hergestellt werden. Als Beispiele seien genannt:

N-(2-Cyan-3-äthoxy-acryloyl)-urethan,
N-(2-Cyan-3-methoxy-acryloyl)-urethan.

Bei der Verfahrensvariante a) setzt man Verbindungen der Formel II mit denen der Formel III zweckmäßig in gegen Isocyanate inertem Lösungsmitteln im Molverhältnis 1 : 1 um, beispielsweise in Kohlenwasserstoffen oder Chlorkohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Waschbenzin, Petroläther, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, oder Äthern wie Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyäthan.

Sind die 3-Alkoxy-acryloylisocyanate der Formel III aus 3-Alkoxy-acrylsäurechloriden und Silberisocyanaten hergestellt worden, so können die rohen Isocyanat-Lösungen, die noch Silbersalze enthalten, für die Umsetzung verwendet werden. Die Bildung der Harnstoffderivate IV aus den Komponenten II und III verläuft leicht unter exothermer Reaktion. Im allgemeinen hält man durch Kühlung Temperaturen von 20 bis 40°C ein, falls die Umsetzung durch Schwerlöslichkeit der Komponente II verlangsamt ist, kann sie durch Erwärmen beschleunigt werden, beispielsweise auf 60 bis 120°C. Die so hergestellten Harnstoffderivate der allgemeinen Formel IV sind in den angegebenen Lösungsmitteln im allgemeinen schwerlöslich und können in guten Ausbeuten gewonnen werden. Aus der Herstellung der 3-Alkoxy-acryloylisocyanate mitenthaltene Silbersalze können durch Umkristallisieren, gegebenenfalls unter Mitverwendung von schwachen Reduktionsmitteln wie Kupfer-, Eisen- oder Zinkpulver oder reduzierenden Salzen wie Natriumsulfit, Natriumborhydrid - aus polaren Lösungsmitteln wie Dimethyl-

Le A 16 267

- 14 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

Formamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Tetramethylharnstoff - gereinigt werden.

Die Cyclisierung der so erhaltenen 1-Aryl-3-acryloyl-harnstoffe der allgemeinen Formel IV zu den erfindungsgemäßen 1-Aryl-uracilen der allgemeinen Formel I kann entweder in alkalischer wässriger oder wässrig-alkoholischer Lösung bei pH 8 bis pH 12, vorzugsweise pH 9 bis pH 11 erfolgen. Alternativ ist auch eine Cyclisierung durch Behandlung mit Alkalimetallalkoxiden, vorzugsweise mit Kalium-tert.-butylat möglich. Hierzu wird das Harnstoffderivat IV in tert.-Butanol mit einer äquivalenten Menge Kalium-tert.-butylat unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel vollständig abdestilliert und der Rückstand im Vakuum auf Temperaturen bis 150°C, vorzugsweise bis 120°C erhitzt. Die so erhaltenen Kaliumsalze der 1-Aryl-uracile sind zum Teil gut wasserlöslich und können durch Lösen in heißem Wasser und Ansäuern in freier Form ausgefällt werden. Sie können jedoch auch durch Umsetzung mit Alkylierungsmitteln bzw. Alkenylierungsmitteln, wie Methylchlorid, Äthylbromid, Isopropyljodid, Allylbromid oder n-Butyljodid in polaren Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Äthanol in die 1-Aryl-3-alkyluracile übergeführt werden.

Bei der Verfahrensvariante b) setzt man Verbindungen der Formel II mit denen der Formel VI durch Erwärmen äquimolarer Mengen der Komponenten in Lösungsmitteln auf Temperaturen von 40 bis 120°C, vorzugsweise 60 bis 100°C um. Als Lösungsmittel sind polare organische Lösungsmittel geeignet, beispielsweise Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran, Aceton, 1,2-Dimethoxyäthan.

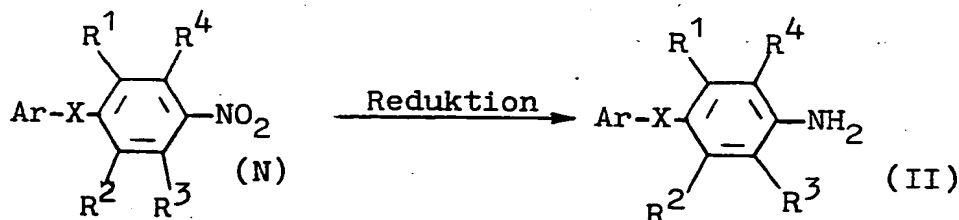
Dabei entstehen die Enamine der allgemeinen Formel VII.

Die Verbindungen der Formel VII werden durch Erhitzen in Lösungsmitteln oder vorzugsweise in der Schmelze auf Temperaturen von 150 bis 280°C, vorzugsweise auf 180 bis 250°C unter Abspaltung des Alkohols $R^{12}OH$, beispielsweise Äthanol oder Methanol, zu Uracilderivaten der allgemeinen Formel VIII cyclisiert.

Die Nitrile der Formel VIII werden darauf durch Behandlung mit Mineralsäuren bei Temperaturen von 150 bis 250°C, vorzugsweise 160 bis 200°C hydrolysiert und decarboxyliert. Vorzugsweise wird die Hydrolyse und Decarboxylierung in einem Arbeitsgang durch Erhitzen mit 60- bis 90%iger Schwefelsäure vorgenommen. Gewünschtenfalls kann jedoch die Hydrolyse der Nitrilgruppe auch stufenweise unter Zwischenisolierung des entsprechenden Carbonsäureamids oder der Carbonsäure vorgenommen werden. Hierzu wird das Nitril VII beispielsweise mit 48 %iger Bromwasserstoffsäure oder mit Bromwasserstoffsäure-Phosphorsäure-Gemischen auf Temperaturen von 120 bis 150°C erwärmt.

Die bei der Reaktionsvariante a) und b) eingesetzten Ausgangsverbindungen der Formel (II) sind zum großen Teil noch nicht bekannt.

Man kann sie aber leicht durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen (N) herstellen



gebräuchliche Methoden der Reduktion sind hier:

- 17 -

- 1) katalytische Reduktion über Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren
- 2) Reduktion mit Zinn-II-chlorid
- 3) Reduktion mit Eisen nach Bechamps

Literatur: "Methoden der organischen Chemie" (Houben-Weyl), Band 11/1, Seite 360 - 472.

Nitroverbindungen der Formel N, bei denen X für O oder S steht werden zweckmäßigerweise aus den entsprechenden Phenolaten bzw. Thiophenolaten der Formeln $\text{Ar-O}^{\ominus} \text{Me}^{\oplus}$ bzw. $\text{Ar-S}^{\ominus} \text{Me}^{\oplus}$, wobei Me^{\oplus} für ein einwertiges Kation steht, durch Umsetzung mit gegebenenfalls weiter substituierten 4-Nitro-1-halogenbenzolen gewonnen, wobei die Reaktionspartner vorzugsweise im äquimolaren Verhältnis in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -10 und $+60^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise 0 bis 40°C umgesetzt werden.

Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen genannt:

1- \int 3-Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl \int -uracil

F: 217 bis 218°C ;

1- \int 3,5-Dimethyl-4-(4'-chlorphenylthio)-phenyl \int -uracil

F: 184 bis 186°C ;

1- \int 3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl \int -uracil

F: 265 bis 268°C (unter Zersetzung);

1- \int 3-Brom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl \int -uracil

F: 230 bis 231°C (unter Zersetzung);

1- \int 3-Methyl-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl \int -uracil

F: 217 bis 218°C ;

1- \int 4-(4'-Chlor-phenylthio)-phenyl \int -uracil

F: 207 bis 209°C ;

1- \int 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl \int -uracil

F: 222 bis 225°C ;

1- \int 3-Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl \int -5-methyl-uracil

F: 252 bis 254°C ;

1- \int 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \int -uracil

F: 271 bis 272°C ;

Le A 16 267

- 17 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

. 18 .

1- \angle 3-Chlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 263 bis 265°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -5-methyl-uracil
F: 155 bis 156°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-chlorphenoxy)-phenyl \angle -6-methyl-uracil
F: 270 bis 273°C;

1- \angle 3-Chlor-4-(1'-naphthoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 200 bis 202°C;

1- \angle 3-Chlor-4-(2'-naphthoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 208 bis 209°C;

1- \angle 3-Chlor-4-(2',6'-dimethyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 222 bis 224°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(2',6'-dimethyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 212 bis 214°C;

1- \angle 3-Chlor-4-(2',6'-diisopropyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 204 bis 205°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(2',6'-diisopropyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 210 bis 212°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-3',5'-dimethyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 228 bis 230°C;

1- \angle 3-Chlor-4-(4'-phenyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 255 bis 256°C;

1- \angle 3-Chlor-4-(4'-chlor-3',5'-dimethyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 257 bis 258°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(1'-naphthoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 249 bis 251°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(2'-naphthoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 247 bis 249°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 288 bis 290°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'- \langle 4"-chlor-phenoxy \rangle -phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 250 bis 252°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-phenyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 237 bis 238°C;

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(2',6'-dichlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 238 bis 240°C;

Le A 16 267

- 18 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

- 19 -

- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-tert-butyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 249 bis 251°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-isooctyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 215 bis 217°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(2',4',6'-trichlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 282 bis 283°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(3'-methyl-4-methylmercapto-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 240 bis 241°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-phenoxy-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 275 bis 278°C (unter Zersetzung);
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(3'-methyl-4'-dimethylamino-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 194 bis 196°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-hydroxy-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 300 bis 302°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \angle -5-methyl-uracil
F: 258 bis 260°C;
- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -5-methyl-uracil
F: 261 bis 263°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-dimethylamidosulfonyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 286 bis 289°C (unter Zersetzung);
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(2',4'-dinitro-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 284 bis 286°C (unter Zersetzung);
- 1- \angle 3-Dimethylamidosulfonyl-4-(2',4'-dichlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: ~140°C (unter Zersetzung);
- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 288 bis 290°C;
- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 302 bis 304°C;
- 1- \angle 3-Cyan-4-(2',4'-dichlorphenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 280 bis 282°C;
- 1- \angle 3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 231 bis 233°C;
- 1- \angle 3-Chlor-5-methyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 216 bis 218°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-jod-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 291 bis 293°C (unter Zersetzung);

Le A 16 267

- 19 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

- 20 -

1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-acetyl-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 243 bis 245°C;
1- \square 3,5-Dijod-4-(4'-jod-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 297 bis 298°C;
1- \square 3,5-Dibrom-4-(4'-jod-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 308 bis 310°C (unter Zersetzung);
1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-phenylsulfonyl-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 153 bis 155°C;
1- \square 3,5-Dijod-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 285 bis 287°C;
1- \square 3,5-Dibrom-4-(4'-fluor-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 269 bis 271°C;
1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \square -3-methyl-uracil
F: 178 bis 179°C;
1- \square 3,5-Dijod-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 294 bis 296°C;
1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-2'-nitro-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 182 bis 184°C;
1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-methylsulfonyl-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 296 bis 297°C (unter Zersetzung);
1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-brom-3'-chlor-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 256 bis 258°C;
1- \square 3,5-Dichlor-4-(3',5'-dichlor-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 193 bis 196°C;
1- \square 3,5-Dibrom-4-(3'-chlor-5'-methyl-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 206 bis 208°C;
1- \square 3-Chlor-5-brom-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \square -5-methyl-uracil;
1- \square 3-Brom-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \square -6-methyl-uracil;
1- \square 3-Jod-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \square -uracil;
1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \square -5,6-dimethyl-uracil;
1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \square -3-methyl-uracil;
1- \square 3,5-Dibrom-4-(3',4'-dichlor-phenoxy)-phenyl \square -3,5-dimethyl-uracil;

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(2',4'-dichlor-phenoxy)-phenyl \angle -3,6-dimethyl-uracil;
- 1- \angle 3,5-Dimethyl-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Methyl-4-(3',5'-dimethyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 2-Methyl-5-brom-4-(2',4'-dichlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-fluor-phenoxy)-phenyl \angle -3-allyl-uracil;
- 1- \angle 3-Äthyl-4-(2'-tert.-butyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Isopropyl-4-(4'-chlor-3'-methyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-methylsulfonyloxy-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Brom-4-(4'-n-butyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Chlor-4-(4'-hydroxy-3',5'-dichlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-nitro-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3,6-Dimethyl-4-(3'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Chlor-5-methyl-4-(4'-cyan-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Chlor-5-brom-4-(4'-dimethylamido-sulfonyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Dimethylamido-sulfonyl-4-(2',4',5'-trichlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Acetylamino-4-(2',4'-dimethyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Nitro-4-(4'-methyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Dimethyl-amidocarbonyl-4-(4'-bromphenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Trifluormethyl-4-(4'-methylsulfonyloxy-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-diäthylaminophenoxy)-phenyl \angle -uracil
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-allylthio-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-methylsulfinyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-dimethylamino-3'-methyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Brom-5-methyl-4-(4'-diäthylamidocarbonyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 3-Brom-5-äthyl-4-(2'-isopropoxy-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;
- 1- \angle 2-Chlor-4-(4'-phenoxy-phenoxy)-phenyl \angle -uracil;

1- $\overline{\text{2-Methyl-4-(4'-(4''-chlor-phenoxy)-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dibrom-4-(1'-naphthoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3-Chlor-5-methyl-4-(2'-naphthoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3-Chlor-4-(1'-chlor-2'-naphthoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3-Brom-5-jod-4-(4'-phenyl-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3-Chlor-4-(4'-phenylthio-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(4'-benzoylamino-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3-Brom-4-(4'-benzolsulfonylamino-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3-Brom-4-(4'-anilidocarbonyl-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(4'-fluor-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-phenoxy-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(2',4',5'-trichlor-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(2',4'-dimethyl-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(3',5'-dichlor-4'-hydroxy-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(4'-propionylamino-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(4'-nitro-2'-chlor-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3-Chlor-5-methyl-4-(4'-methylsulfonyl-oxy-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(4'-piperidylsulfonyl-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(4'-dimethyl-amidocarbonyl-amino-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(4'-cyan-2'-chlor-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dibrom-4-(4'-phenylsulfonyl-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(1'-chlor-2'-naphthoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dijod-4-(4'-fluor-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(4'-methoxy-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3-Brom-5-methyl-4-(4'-äthylsulfonyl-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dibrom-4-(3'-Chlorphenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(3',4'-dimethoxy-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(4'-pyrrolidinyll-⟨1''⟩-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;
 1- $\overline{\text{3,5-Dichlor-4-(4'-⟨2''-oxo-pyrrolidinyll-⟨1''⟩-phenoxy)-phenyl}}$ -uracil;

1-(3,5-Dibrom-4-phenoxy-phenyl)-uracil;
1- \int 3,5-Dibrom-4-(2',4'-dichlor-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dibrom-4-(2',4'-dimethyl-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dibrom-4-(4'-n-butyl-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dibrom-4-(4'-dimethylamidosulfonyl-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dibrom-4-(4'-dimethylamidocarbonyl-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dibrom-4-(4'-äthoxy-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dibrom-4-(4'-allyloxy-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dibrom-4-(4'-phenoxy-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dibrom-4-(4'-nitro-2'-methyl-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \int -3-methyl-uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \int -5-methyl-uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(4'-cyan-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(4'-acetylaminophenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(1'-naphthoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(4'-phenyl-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(4'-nitro-2'-chlor-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(2',4'-dimethyl-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(3',5'-dimethyl-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(3'-methyl-4'-dimethylamidosulfonyl-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(4'-phenoxy-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(3',5'-dichlor-4'-hydroxy-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3,5-Dimethyl-4-(2'-isopropoxy-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3-Chlor-5-methyl-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \int -uracil;
1- \int 3-Chlor-5-methyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \int -5-methyl-uracil;
1- \int 3-Chlor-5-methyl-4-(2'-chlor-phenoxy)-phenyl \int -3-methyl-uracil;
1- \int 3-Brom-5-methyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \int -uracil;

1- $\overline{\text{3}}$ -Brom-5-methyl-4-(4'-diäthylamidosulfonyl-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Brom-5-chlor-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Brom-5-chlor-4-(4'-cyan-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Brom-5-chlor-4-(4'-methylsulfonyl-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1-(3-Brom-5-chlor-4-phenoxy)-phenyl-uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Chlor-5-dimethylamidosulfonyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Methoxy-5-chlor-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Brom-5-chlor-4-(4'-phenoxy-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$,5-Dijod-4-(4'-fluor-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$,5-Dijod-4-(4'-nitro-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$,5-Dijod-4-(4'-cyan-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$,5-Dijod-4-(4'-methylsulfonyl-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$,5-Dijod-4-(4'-dimethylamino-3-methyl-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Jod-5-brom-4-(4'-cyan-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Chlor-4-(4'-brom-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -5-methyl-uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Chlor-4-(4'-cyan-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Chlor-4-(3'-methyl-4-dimethylaminosulfonyl-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Brom-4-(4'-methyl-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -3-methyl-uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Brom-4-(2'-~~A~~-dichlor-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Methyl-4-(4'-nitro-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Dimethylamidosulfonyl-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Chlor-4-(4'-acetylamino-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Chlor-4-(2'-propionylamino-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Trifluormethyl-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$ -Brom-4-(4'-methyl-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -uracil;
1- $\overline{\text{3}}$,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl $\overline{\text{7}}$ -6-methyl-uracil;

Le A 16 267

- 24 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-methyl-phenylthio)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-dimethylamidosulfonyl-phenylthio)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-methyl-phenylthio)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3,5-Dibrom-4-(3'-methyl-phenylthio)-phenyl \angle -3,5-dimethyl-uracil;
1- \angle 3-Methyl-5-chlor-4-phenylthio \angle -3-methyl-uracil;
1- \angle 3-Methyl-5-chlor-4-(4'-phenylthio-phenylthio)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3-Methyl-5-brom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3-Methyl-5-chlor-4-(4'-phenyl-phenylthio)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3-Methyl-5-chlor-4-(1'-naphthylthio)-phenyl \angle -uracil;
1-(3,5-Dichlor-4-phenylsulfinyl-phenyl)-uracil;
1- \angle 3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenylsulfinyl)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3-Methyl-5-chlor-4-(4'-methyl-phenylsulfinyl)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3-Chlor-4-(4'-brom-phenylsulfonyl)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylsulfonyl)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-methyl-phenylsulfonyl)-phenyl \angle -uracil;
1- \angle 3-Methyl-5-chlor-4-(4'-chlor-phenylsulfonyl)-phenyl \angle -uracil.

Die neuen Wirkstoffe - und deren Salze - weisen starke coccidiocide Wirkungen auf. Sie sind hochwirksam gegenüber den Coccidienarten des Geflügels wie z. B. *Eimeria tenella* (Blinddarmcoccidiose des Huhns), *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. mivati*, *E. necatrix* und *E. praecox* (Dünndarmcoccidiose / Huhn). Die Präparate sind ferner einsetzbar zur Prophylaxe und Behandlung von Coccidiose-Infektionen anderer Hausgeflügelarten. Die neuen Wirkstoffe zeichnen sich darüber hinaus noch durch eine sehr starke Wirksamkeit bei Coccidieninfektionen von Säugetieren aus, wie z. B. des Kaninchens (*E. stiedae* / Lebercoccidiose,

E. magna, E. media, E. irresidua, E. perforans / Darm-coccidiose), der Schafe, Rinder und anderer Haustiere, einschließlich Hund und Katze sowie von Labortieren wie der weißen Maus (E. falciformis) und der Ratte (E. contorta).

Außerdem wurde eine Wirksamkeit gegenüber der Toxoplasmose festgestellt. Bei dieser Infektion sind die Verbindungen einsetzbar sowohl zur Behandlung der als Ausscheider in den infektiösen Stadien (Oocysten) infrage kommenden Katzen als auch zur Behandlung des erkrankten Menschen. Coccidien-Infektionen können bei Haustieren zu schweren Verlusten führen und stellen insbesondere bei der Aufzucht von Geflügel und Säugern wie z. B. Rindern, Schafen, Kaninchen und Hunden ein echtes Problem dar. Die bisher bekannten Coccidiosemittel beschränken sich in ihrer Wirkung meist auf wenige Arten des Geflügels. Die Behandlung und Prophylaxe der Säurecoccidiose stellt bisher ein noch weitgehend ungelöstes Problem dar.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden wie Praemixe zur Verabreichung mit dem Futter, Tabletten, Dragees, Kapseln, Suspensionen und Sirupe.

Die Verabreichung der Verbindungen zur Coccidiosebekämpfung erfolgt zwar gewöhnlich am zweckmäßigsten in oder mit dem Futter oder im Trinkwasser, die Verbindungen können aber auch einzelnen Tieren in Form von Tabletten, Arzneitränken, Kapseln oder dergleichen oder durch Injektion verabreicht werden. Diese letztgenannten Verabreichungsmethoden sind natürlich zur Behandlung einer großen Zahl von Tieren weniger geeignet als zur Behandlung einer begrenzten Zahl von Tieren; sie sind jedoch gut zur Verabreichung an eine kleine Zahl von Tieren oder an Einzeltiere geeignet. Für die

27.

von Säugetieren wie z.B. Rindern, Schafen und Kanarienvögeln empfiehlt sich besonders die Pour on Applikation. Für erweisen sich die Verbindungen bei Verwendung geeigneter Lösungsmittel als hoch wirksam.

Ein wirkstoffhaltiges Futter wird mit den erfindungsgemäßen Verbindungen gewöhnlich in der Weise zubereitet, daß 10 bis 2000, vorzugsweise etwa 25 bis 250 ppm Wirkstoff in einem nährstoffmäßig ausgeglichenen Tierfutter, z. B. dem in dem folgenden Beispiel beschriebenen Kükenfutter, gründlich vermischt werden.

Wenn ein Konzentrat oder eine Vormischung zubereitet werden soll, die schließlich im Futter auf die obengenannten Werte verdünnt werden soll, werden im allgemeinen etwa 1 bis 30 %, vorzugsweise etwa 10 bis 20 Gewichtsprozent Wirkstoff mit einem eßbaren organischen oder anorganischen Träger, z. B. Maismehl oder Mais- und Sojabohnenmehl oder Mineralsalzen, die eine kleine Menge eines eßbaren Entstäubungsöles, z. B. Maisöl oder Sojabohnenöl enthalten, vermischt. Die so erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Geflügelfutter vor der Verabreichung zugegeben werden.

Als Beispiel für die Verwendung der erfindungsgemäßen Stoffe im Geflügelfutter kommt die folgende Zusammensetzung infrage:

52,000	% Futtergetreideschrot
17,995	% Sojaschrot
5,000	% Maiskleberfutter
5,000	% Weizenvollmehl
3,000	% Fischmehl
3,000	% Tapiokamehl
3,000	% Luzernegrasgrünmehl
2,000	% Weizenkeime, zerkleinert
2,000	% Sojaöl

28.

1,600	%	Fischknochenmehl
1,500	%	Molkenpulver
1,400	%	kohlensaurer Futterkalk
1,000	%	phosphorsaurer Futterkalk
1,000	%	Melasse
0,500	%	Bierhefe
0,005	%	1- $\left[\begin{array}{c} \diagup \end{array} \right]$ 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl $\left[\begin{array}{c} \diagdown \end{array} \right]$ -uracil
<hr/>		
100,000	%	

Ein solches Futter ist sowohl für die curative als auch für die prophylaktische Anwendung geeignet.

Das Chemotherapeutikum kann für die Einzelbehandlung entweder als solches oder aber in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern zur Anwendung gelangen. Als Darreichungsform in Kombination mit verschiedenen inerten Trägern kommen Tabletten, Kapseln, Dragees, wässrige Suspensionen, injizierbare Lösungen, Elixiere, Sirupe und dergleichen in Betracht. Derartige Träger umfassen feste Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, ein steriles wässriges Medium sowie verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel und dergleichen. Selbstverständlich können die für eine orale Verabreichung in Betracht kommenden Tabletten und dergleichen mit Süßstoffzusatz und ähnlichem versehen werden. Die therapeutisch wirksame Verbindung soll im vorgenannten Fall in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den obengenannten Dosierungsspielraum zu erreichen.

Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke und dergleichen,

und Bindemitteln wie Polyvinylpyrrolidon, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablet-tieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, kann der Wirkstoff mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern, Farbstoffen, Emulgier- und/oder zusammen mit Verdünnungs-mitteln wie Wasser, Äthanol, Propylenglykol, Glycerin und Ähnlichen derartigen Verbindungen bzw. Kombinationen Verwen-dung finden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffes in Sesam- oder Erdnußöl oder in wässrigem Propylen-glykol oder N,N-Dimethylformamid eingesetzt werden.

Die neuen Verbindungen können in Kapseln, Tabletten, Pastillen, Dragees, Ampullen usw. auch in Form von Dosierungseinheiten enthalten sein, wobei jede Dosierungseinheit so angepaßt ist, daß sie eine einzelne Dosis des aktiven Bestand-teils liefert.

Die neuen Wirkstoffe können in üblicher Weise angewendet werden, insbesondere sind sie für die Applikation mit dem Futter bestimmt. Sie können aber auch z. B. bei der Behandlung der Säugercoccidiose und der Toxoplasmose oral oder parenteral in den oben genannten Formulierungen appliziert werden.

Als Dosierungen für die Praxis kommen bei der Behandlung und Prophylaxe der Geflügelcoccidiose, vor allem der Coccidiose der Hühner, Enten, Gänse und Truthühner, Zumischungen von 10 bis 100 ppm, vorzugsweise 50 bis 100 ppm zum Futter infrage, die in speziellen Fällen aufgrund der guten Verträglichkeit erhöht werden können. Eine Herabsetzung der Dosis kann durch

Kombination mit Imidazol-4,5-dicarbonsäureamid oder Sulfonamiden, wie z. B. den p-Aminobenzolsulfonamiden des 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidins, des 2-Aminochinoxalins, des 2-Amino-5-methoxy-pyrimidins sowie des 2-Amino-4-methyl-pyrimidins erreicht werden, weil es hier zu einer potenzierenden Wirksamkeit kommt.

Für die Einzelbehandlung z. B. bei der Säugercoccidiose oder bei der Toxoplasmose hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 5 bis etwa 250 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art der Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu dem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten auch die weiteren obigen Ausführungen.

Die coccidiocide Wirksamkeit einiger erfindungsgemäßer Verbindungen ist exemplarisch in den Tabellen 1 und 2 wiedergegeben. Als Beispiel für die Wirksamkeit auf Geflügelcoccidien ist *Eimeria tenella* (Blinddarmcoccidiose / Huhn) und als Säugercoccid *Eimeria falciformis* (Maus) aufgeführt.

T a b e l l e 1

Vergleich der Wirkungen der Herstellungsbeispiele 3 b) und 4 b) mit derjenigen von 1- (4-Amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)-methyl-7-2-picolinium-chloridhydrochlorid (= P) bei *Eimeria tenella* / Küken

Kriterien	Dosis: 100 ppm i. Futter		Dosis: 50 ppm i. Futter		Dosis: 25 ppm i. Futter		unbe-	
	Herst.-Beispiel		Herst.-Beispiel		Herst.-Beispiel		handel-	
	3 b	4 b	P	3 b	4 b	P	te in-	
	3 b	4 b	P	3 b	4 b	P	fiz.	
	3 b	4 b	P	3 b	4 b	P	Kontr.	
Sterberate	0/12	0/6	0/5	0/6	0/6	0/3	0/6	2/6
Oocysten-								
ausscheidg.	0 %	0 %	39 %	0 %	0 %	90 %	75 %	100 %
in % zur								
unbehandl.								
infiz. Kontr.								
Gewichtszu-								
nahme in %	90 %	91 %	94 %	100%	86 %	63 %	65 %	38 %
zur nicht								
infiz., unbe-								
handelten								
Kontrolle								
Blutaus-								
scheidung	0	0	0	0	0	++	++	+++
m.d. Kot x)								
makroskop.								
Sektions-	0	0	++	0	0	0	++	+++
befund x)								

x) die infektionsbedingten pathologischen Veränderungen bzw. die Stärke der Blutausscheidung sind wie folgt bezeichnet:

+++ = starke ++ = mäßige + = geringfügige 0 = keine Veränderungen

Le A 16 267

6098336/0943

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle 2

Vergleich der Wirkungen der Herstellungsbeispiele Nr. 3 b), 2 d), 3 d), 5 b) mit derjenigen von 1-[4-Amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-2-picolinium-chlorid-hydrochlorid (= P) bei einem Säugercoccid (Eimeria falciformis)

Herstellungs-Beispiel Nr.	Dosis in mg/kg Körpergewicht									
	500	250	100	50	25	10	5	2,5		
3 b)	2	2	2	2	2	2	1	0		
2 d)	2	2	2	2	1	1	1	0		
3 d)	2	2	2	2	1	1	0			
5 b)	2	1	1	0						
1-[3-Chlor-4-(2'-naphthoxy)-phenyl]-uracil	2	2	2	1	0					
P	1	0								

Erläuterungen: 2 = Wirkung 1 = geringe Wirkung 0 = keine Wirkung

• 32 •

- 32 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

Am 2. B. 11 Tage alte Hühnerchen mit 50 000 sporulierten Oocysten von *Eimeria tenella*, dem Erreger der Blinddarmscoccidiose, infiziert, so sterben von den unbehandelten Kontrollen 30 bis 70 % der Tiere. Die Überlebenden Küken scheiden vom 7. bis 9. Tag nach der Infektion täglich 300 000 bis 500 000 Oocysten pro Gramm (OpG) Kot aus. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Gewichtszunahme und zu starken makroskopisch erkennbaren pathologischen Veränderungen an den Blinddärmen, die zu starken Blutungen führen. Bei der Prüfung auf Wirksamkeit gegenüber *E. tenella* wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen von 3 Tagen vor der Infektion bis 9 Tage nach der Infektion (Versuchsende) mit dem Futter verabreicht.

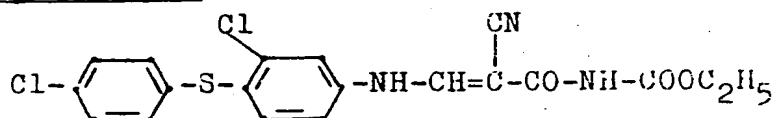
Die Oocystenzahl wurde mit Hilfe der Mc-Master-Kammer bestimmt (siehe dazu Engelbrecht et al., Parasitologische Arbeitsmethoden in Medizin und Veterinärmedizin, S. 172, Akademie-Verlag Berlin (1965)).

Die Behandlung der als Beispiel für Säugercoccidien genannten *Eimeria falciformis*-Infektion der Maus erfolgte am 1., 2., 3., 6., 7. und 8. Tag nach der Infektion. Die Infektion erfolgte mit 10 000 sporulierten Oocysten je Maus (15 g schwer). Bei den unbehandelten Kontrollen kommt es ab 7. Tag nach der Infektion zu einer massiven Oocystenausscheidung, zu blutigen Durchfällen und zu einer infektionsbedingten Sterblichkeit bei 30 % der Tiere.

- 34 -

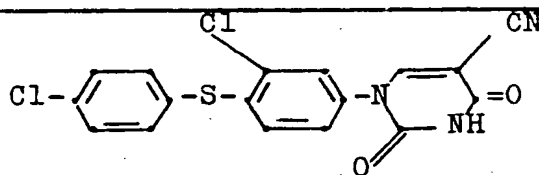
Beispiel 11-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

- a) N-[2-Cyan-3-(3-chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenylamino)-acryloyl]-urethan



18 g N-(2-Cyan-3-äthoxy-acryloyl)-urethan und 23 g 2,4'-Dichlor-4-amino-diphenylsulfid werden in 300 ml Äthanol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird der Ansatz auf 0°C abgekühlt und das ausgefallene Reaktionsprodukt abfiltriert. Ausbeute: 34 g der Verbindung N-[2-Cyan-3-(3-chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenylamino)-acryloyl]-urethan. F: 177 bis 178°C (Zersetzung).

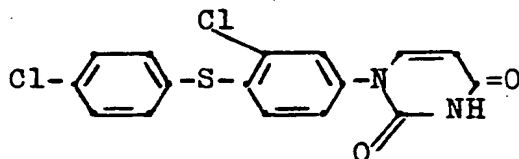
- b) 1-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-5-cyan-uracil



33 g N-[2-Cyan-3-(3-chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenylamino)-acryloyl]-urethan werden in einer Destilliervorrichtung etwa 15 Minuten auf 250°C erhitzt, wobei ca. 3,0 g Äthanol abgespalten werden. Die Schmelze wird anschließend aus Dimethylformamid-Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 28 g 1-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-5-cyan-uracil. F: 213 bis 217°C.

- c) 1-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil



Le A 16 267

- 34 -

609836/0943

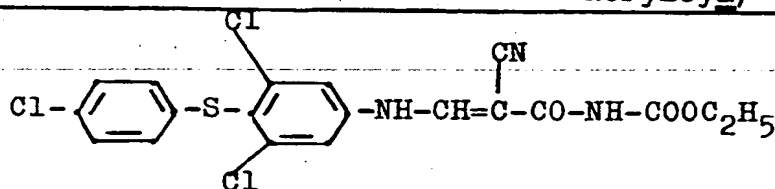
ORIGINAL INSPECTED

27 g des nach b) hergestellten 1-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracils werden in 150 ml 78%iger Schwefelsäure ca. 15 bis 20 Minuten auf 170 bis 180°C erhitzt, bis die CO₂-Entwicklung beendet ist. Danach wird der Ansatz in Eiswasser gegossen, das ausgefällte Produkt abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 20 g 1-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil. F: 217 bis 218°C (aus verd. Essigsäure).

Beispiel 2 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

a) N-[2-Cyan-3-(3,5-dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenylamino)-acryloyl]-urethan



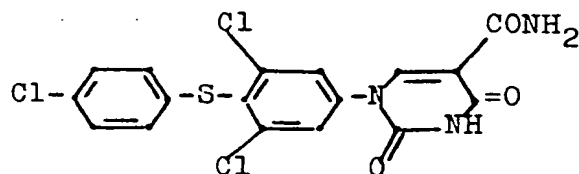
15 g N-(2-Cyan-3-äthoxy-acryloyl)-urethan und 21,5 g 2,6,4'-Trichlor-4-amino-diphenylsulfid werden in 200 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, wobei Lösung eintritt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum größtenteils abdestilliert und der Rückstand mit Äthanol verrührt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 28 g N-[2-Cyan-3-(3,5-dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenylamino)-acryloyl]-urethan. F: 191 bis 193°C (Zersetzung).

b) 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-5-cyan-uracil

27 g des unter a) hergestellten N-[2-Cyan-3-(3,5-dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenylamino)-acryloyl]-urethan werden in einer Destilliervorrichtung ca. 15 Minuten auf

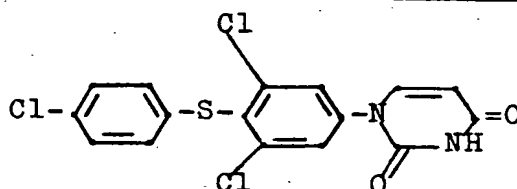
250°C erhitzt bis die Äthanolabspaltung beendet ist. Die verbleibende Schmelze wird dann aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute: 22 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlorphenylthio)-phenyl]-5-cyan-uracil. F: 210 bis 212°C.

c) 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-5-carbamido-uracil



22 g des unter b) hergestellten Cyan-uracils werden mit 250 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Produkt erweicht hierbei zunächst, ohne in Lösung zu gehen, und erstarrt später wieder kristallin. Man verdünnt mit Wasser, saugt ab und kristallisiert aus Eisessig um. Ausbeute: 12 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-5-carbamido-uracil. F: 261 bis 262°C (Zersetzung).

d) 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

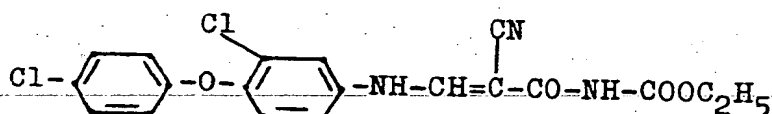


10 g des unter c) hergestellten 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-5-carbamido-uracils werden in 100 ml 78%iger Schwefelsäure 15 Minuten auf 180°C erwärmt, bis die CO₂-Entwicklung beendet ist. Danach wird der Ansatz auf Eis gegossen, das Reaktionsprodukt abfiltriert,

gewaschen, getrocknet und aus Dimethylformamid-Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 6 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil. F: 222 bis 225°C.

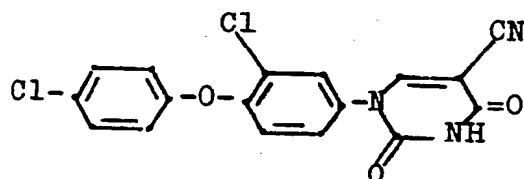
Analog Beispiel 2 kann ausgehend von N-(2-Cyan-3-äthoxy-acryloyl)-urethan und 2,4'-Dichlor-4-amino-diphenyläther das 1-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-uracil hergestellt werden.

Aus N-(2-Cyan-3-äthoxy-acryloyl)urethan und 2,4'-Dichlor-4-amino-diphenyläther erhält man N-[2-Cyan-3-(3-chlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenylamino)-acryloyl]-urethan



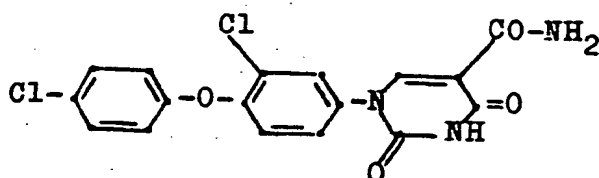
Ausbeute: 76 % der Theorie; F: 160 bis 162°C (Zersetzung)

Daraus erhält man durch Ringschlußreaktion das 1-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-5-cyan-uracil



Ausbeute: 83 % der Theorie; F: 197 bis 198°C

Durch partielle Verseifung der vorgenannten Verbindung erhält man 1-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-5-carbamido-uracil

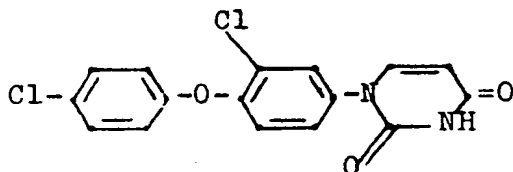


Ausbeute: 63 % der Theorie; F: 260 bis 265°C (Zersetzung)

- 38 -

Durch weitere Verseifung und Decarboxylierung erhält man

1-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-uracil



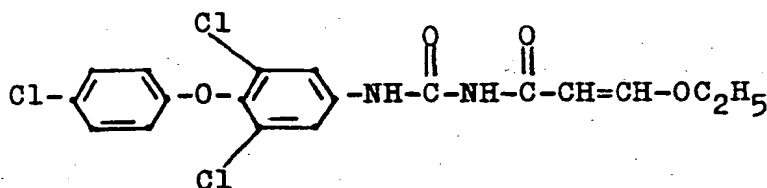
Ausbeute: 71 % der Theorie; F: 263 bis 265°C

Beispiel 3

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-uracil

=====

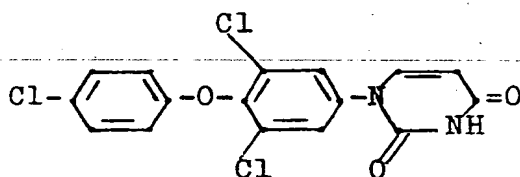
a) 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff



22,6 g Silbercyanat und 14,0 g 3-Äthoxyacrylsäurechlorid werden in 250 ml trockenem Benzol 1 Stunde bei 40°C verrührt. Zu der erhaltenen Lösung von 3-Äthoxy-acryloyl-isocyanat werden ohne Entfernung der suspendierten Silber-

salze 27,5 g 3,5,4'-Trichlor-4-amino-diphenyläther zuge-
setzt. Nach Abklingen der schwach exothermen Reaktion wird
noch 1 Stunde auf 40°C erwärmt. Dann wird der Ansatz mit
300 ml Petroläther verdünnt, abfiltriert und der Filter-
rückstand getrocknet. Zur Reinigung wird das erhaltene
Produkt bei 130 bis 140°C in 300 ml Dimethylformamid ver-
rührt, die Silbersalze durch Zusatz von 10 Gew.-Teilen
Zinkstaub reduziert, die Lösung klar filtriert und abge-
kühlt. Ausbeute: 25 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-
phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 252 bis 254°C.

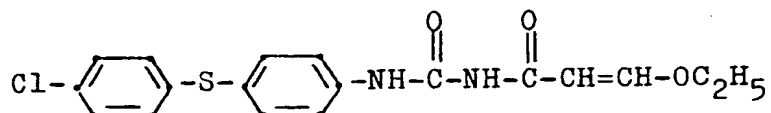
b) 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-uracil



10 g des unter a) erhaltenen Harnstoffderivates werden
mit 150 ml tert.-Butanol und 2,8 g Kalium-tert.-butylat
30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungs-
mittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum 20 Minuten
auf 120°C erhitzt. Der Rückstand wird mit 500 ml Wasser
bei 90°C gelöst, die Lösung klar filtriert und das Uracil-
Derivat durch Ansäuern mit verdünnter Essigsäure ausgefällt.
Man filtriert, trocknet und kristallisiert aus Essigsäure
um. Ausbeute: 6 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlorphenoxy)-
phenyl]-uracil; F: 271 bis 272°C.

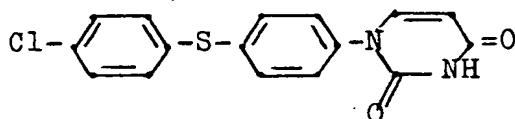
Analog Beispiel 3 kann ausgehend von 4-Amino-4'-chlor-diphenyl-
sulfid das 1-[4-(4'-Chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil hergestellt
werden:

- c) 1-[4-(4'-Chlorphenylthio)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff



Ausbeute: 72 % der Theorie; F: 216 bis 217°C
und hieraus

- d) 1-[4-(4'-Chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

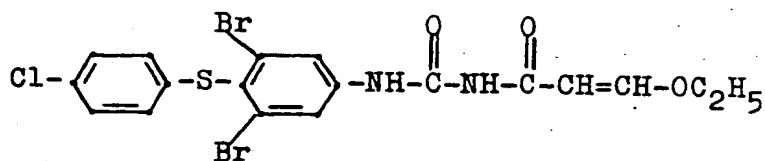


Ausbeute: 68 % der Theorie; F: 205 bis 206°C
erhalten werden.

Beispiel 4

1-[3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

- a) 1-[3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff



12,0 g Silbercyanat und 7,6 g 3-Äthoxyacrylsäurechlorid
werden in 150 ml Benzol 1 Stunde bei 40°C verrührt und 20,0 g
3,5-Dibrom-4'-chlor-4-amino-diphenylsulfid zugegeben. Man

Le A 16 267

- 40 -

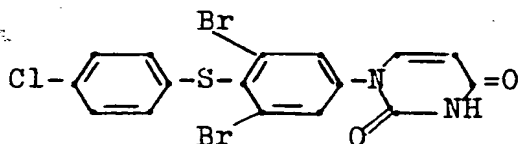
609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

rührt weiter eine Stunde bei 40°C, verdünnt mit 200 ml Petroläther, filtriert und trocknet. Zur Entfernung der Silbersalze wird aus Dimethylformamid unter Zusatz von Zinkstaub umkristallisiert.

Ausbeute: 18,0 g 1-[3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 246 bis 247°C (Zersetzung).

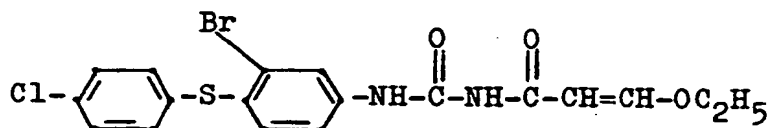
b) 1-[3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil



10 g des unter a) erhaltenen Harnstoffderivates werden mit 150 ml Äthanol bei 60°C verrührt und durch Zutropfen von 15%iger Natronlauge in Lösung gebracht (pH 10). Man verrührt 15 Minuten bei 60°C und säuert mit verd. Essigsäure an. Das ausgefällte Uracil-Derivat wird abgesaugt, getrocknet und aus Dimethylformamid-Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 6,0 g 1-[3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil; F: 265 bis 268°C (Zersetzung).

Analog Beispiel 4 kann ausgehend von 3-Brom-4'-chlor-4-amino-diphenylsulfid das 1-[3-Brom-4-(4'-chlorphenylthio)-phenyl]-uracil hergestellt werden

1-[3-Brom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff

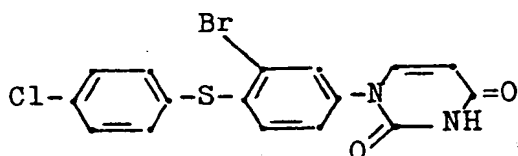


Ausbeute: 76 % der Theorie; F: 219 bis 221°C (Zersetzung)

- 49.

und hieraus

1-[3-Brom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil



Ausbeute: 62 % der Theorie; F: 230 bis 231°C (Zersetzung)

Analog Beispiel 3 können die folgenden 1-Aryl-uracile hergestellt werden:

1-[3-Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

F: 217 bis 218°C;

1-[3,5-Dimethyl-4-(4'-chlorphenylthio)-phenyl]-uracil

F: 184 bis 186°C;

1-[3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

F: 265 bis 268°C (unter Zersetzung);

1-[3-Brom-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

F: 230 bis 231°C (unter Zersetzung);

1-[3-Methyl-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

F: 217 bis 218°C;

1-[4-(4'-Chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

F: 207 bis 209°C;

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

F: 222 bis 225°C;

Le A 16 267

- 42 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

1- $\overline{3}$ -Chlor-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl $\overline{7}$ -5-methyl-uracil
F: 252 bis 254°C;
1- $\overline{3,5}$ -Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 271 bis 272°C;
1- $\overline{3}$ -Chlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 263 bis 265°C;
1- $\overline{3,5}$ -Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -5-methyl-uracil
F: 155 bis 156°C;
1- $\overline{3,5}$ -Dichlor-4-(4'-chlorphenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -6-methyl-uracil
F: 270 bis 273°C;
1- $\overline{3}$ -Chlor-4-(1-naphthoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 200 bis 202°C;
1- $\overline{3}$ -Chlor-4-(2'-naphthoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 208 bis 209°C;
1- $\overline{3}$ -Chlor-4-(2',6'-dimethyl-phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 222 bis 224°C;
1- $\overline{3,5}$ -Dichlor-4-(2',6'-dimethyl-phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 212 bis 214°C;
1- $\overline{3}$ -Chlor-4-(2',6'-diisopropyl-phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 204 bis 205°C;
1- $\overline{3,5}$ -Dichlor-4-(2',6'-diisopropyl-phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 210 bis 212°C;
1- $\overline{3,5}$ -Dichlor-4-(4'-chlor-3',5'-dimethyl-phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -
uracil
F: 228 bis 230°C;
1- $\overline{3}$ -Chlor-4-(4'-phenyl-phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 255 bis 256°C;
1- $\overline{3}$ -Chlor-4-(4'-chlor-3',5'-dimethyl-phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 257 bis 258°C;
1- $\overline{3,5}$ -Dichlor-4-(1'-naphthoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 249 bis 251°C;
1- $\overline{3,5}$ -Dichlor-4-(2'-naphthoxy)-phenyl $\overline{7}$ -uracil
F: 247 bis 249°C;
1- $\overline{3,5}$ -Dichlor-4-(4'- \langle 4"-chlor-phenoxy \rangle -phenoxy)-phenyl $\overline{7}$ -
uracil
F: 250 bis 252°C;

Le A 16 267

- 43 -

609836/0943

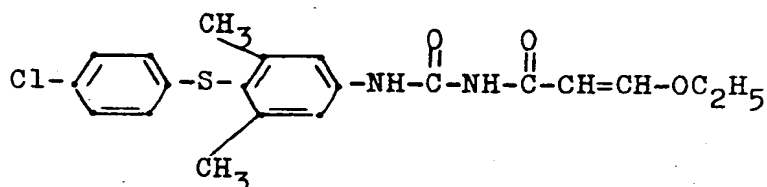
ORIGINAL INSPECTED

- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-phenyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 237 bis 238°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(2',6'-dichlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 238 bis 240°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-tert-butyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 249 bis 251°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-isooctyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 215 bis 217°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(2',4',6'-trichlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 282 bis 283°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(3'-methyl-4-methylmercapto-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 240 bis 241°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-phenoxy-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 275 bis 278°C (unter Zersetzung);
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(3'-methyl-4'-dimethylamino-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 194 bis 196°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-hydroxy-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 300 bis 302°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \angle -5-methyl-uracil
F: 258 bis 260°C;
- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -5-methyl-uracil
F: 261 bis 263°C;
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(4'-dimethylamidosulfonyl-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 286 bis 289°C (unter Zersetzung);
- 1- \angle 3,5-Dichlor-4-(2',4'-dinitro-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 284 bis 286°C (unter Zersetzung);
- 1- \angle 3-Dimethylamidosulfonyl-4-(2',4'-dichlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: ~140°C (unter Zersetzung);
- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 288 bis 290°C;
- 1- \angle 3,5-Dibrom-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 302 bis 304°C;
- 1- \angle 3-Cyan-4-(2',4'-dichlorphenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 280 bis 282°C;
- 1- \angle 3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 231 bis 233°C;
- 1- \angle 3-Chlor-5-methyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \angle -uracil
F: 216 bis 218°C;
- Le A 16 267

- 1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-jod-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 291 bis 293°C (unter Zersetzung);
- 1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-acetyl-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 243 bis 245°C;
- 1- \square 3,5-Dijod-4-(4'-jod-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 297 bis 298°C;
- 1- \square 3,5-Dibrom-4-(4'-jod-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 308 bis 310°C (unter Zersetzung);
- 1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-phenylsulfonyl-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 153 bis 155°C;
- 1- \square 3,5-Dijod-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 285 bis 287°C;
- 1- \square 3,5-Dibrom-4-(4'-fluor-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 269 bis 271°C;
- 1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \square -3-methyl-uracil
F: 178 bis 179°C;
- 1- \square 3,5-Dijod-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 294 bis 296°C;
- 1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-2'-nitro-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 182 bis 184°C;
- 1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-methylsulfonyl-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 296 bis 297°C (unter Zersetzung);
- 1- \square 3,5-Dichlor-4-(4'-brom-3'-chlor-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 256 bis 258°C;
- 1- \square 3,5-Dichlor-4-(3',5'-dichlor-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 193 bis 196°C;
- 1- \square 3,5-Dibrom-4-(3'-chlor-5'-methyl-phenoxy)-phenyl \square -uracil
F: 206 bis 208°C;

Beispiel 51-[3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-3-

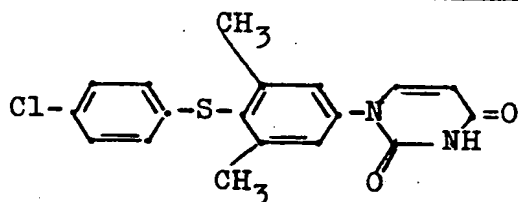
- a) 1-[3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff



16,0 g Silbercyanat und 10,5 g 3-Äthoxyacrylsäurechlorid werden in 150 ml trockenem Benzol 1 Stunde bei 40°C gerührt. Danach wird 1 g 3,5-Dimethyl-4'-chlor-4-amino-diphenylsulfid zugegeben und eine weitere Stunde bei 40°C gerührt. Anschließend wird mit 200 ml Petroläther verdünnt, filtriert und getrocknet. Zur Entfernung der Silbersalze kristallisiert man aus Dimethylformamid unter Zusatz von Zinkstaub um.

Ausbeute: 15 g 1-[3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 236 bis 238°C.

- b) 1-[3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-uracil

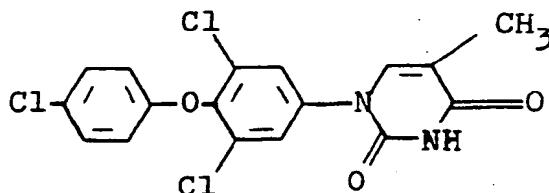
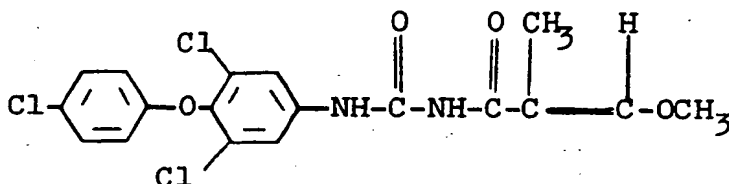


10 g des unter a) hergestellten 1-[3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoffs werden in 150 ml Äthanol und 2,5 g 44%iger Natronlauge bei 60°C gelöst und 15 Stunden bei 20°C stehen gelassen. An-

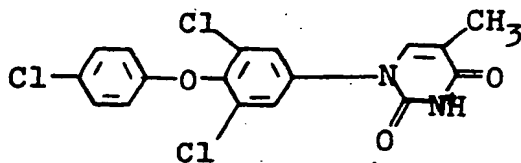
schließlich wird mit verd. Essigsäure angesäuert, filtriert und getrocknet.

Ausbeute: 8,0 g 1- $\text{[3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenylthio)-phenyl]}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 184 bis 186°C (aus Acetonitril).

. 48.

Beispiel 61-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-uracila) 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-3-(3-methoxymethacryloyl)-harnstoff

13,5 g Silbercyanat und 8,9 g 3-Methoxy-methacrylsäurechlorid werden in 200 ml trockenem Benzol 1 Stunde bei 40°C verrührt. Anschließend werden 17,0 g 2,6,4'-Trichlor-4-amino-diphenyläther zugegeben und weiter eine Stunde bei 40°C gerührt. Danach wird der Ansatz mit dem gleichen Volumen Petroläther verdünnt, filtriert und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Dimethylformamid unter Zusatz von kleinen Mengen Zinkstaub erhält man die Verbindung 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-3-(3-methoxymethacryloyl)-harnstoff in reiner Form; Ausbeute 15,0 g; F: 215 bis 216°C.

b) 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-uracil

Le A 16 267

- 48 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

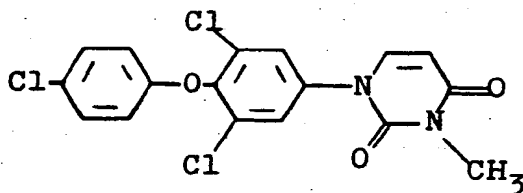
- 49 -

13,0 g des unter a) hergestellten Harnstoffderivates werden mit 4,5 g Kalium-tert.-butylat in 200 ml tert.-Butanol 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand 20 Minuten bei 15 Torr auf 120°C (Badtemperatur) erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit 600 ml Wasser bei 80°C gelöst, mit verdünnter Essigsäure gefällt, filtriert und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Eisessig-Methanol erhält man 8,0 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-uracil vom F: 155-156°C.

In analoger Weise erhält man aus 3-Äthoxy-crotonsäurechlorid und Silbercyanat das 2-Äthoxy-crotonoyl-isocyanat und hieraus mit 2,6,4'-Trichlor-4-amino-diphenyläther den 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-3(3-äthoxy-crotonoyl)-harnstoff (F: 244 - 246°C unter Zersetzung). Durch Ringschluß mit Kalium-tert.-butylat wird hieraus 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-6-methyl-uracil (F: 270-272°C) erhalten.

Beispiel 7

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-uracil



8,0 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-uracil werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst, 2,4 g Kalium-tert.-butylat zugegeben und bei 50 - 60°C 3,5 g Methyljodid in kleinen Anteilen innerhalb 15 Minuten zugesetzt. Man rührt noch 30 Minuten bei gleicher Temperatur nach, fällt durch Wasserzusatz, filtriert und trocknet. Nach dem Umkristallisieren aus verdünnter Essigsäure erhält man 6,0 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-uracil vom F: 178 - 179°C.

Le A 16 267

- 49 -

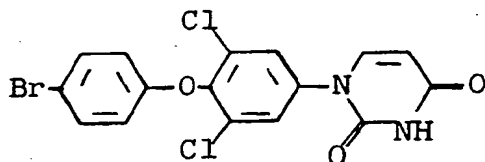
609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

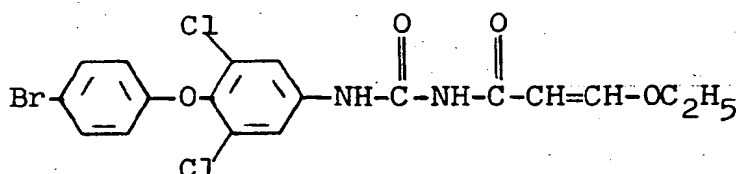
Beispiel 8

. 50 .

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-bromphenoxy)-phenyl]-uracil



a) 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff



13,5 g Silbercyanat und 8,8 g 3-Äthoxy-acrylsäurechlorid werden in 200 ml trockenem Benzol 1 Stunde bei 40°C verrührt. Dann werden 20,0 g 2,6-Dichlor-4'-brom-4-amino-diphenyl-äther zugegeben und eine weitere Stunde bei 40°C gerührt. Anschließend verdünnt man mit dem gleichen Volum Petroläther, filtriert und trocknet. Durch Umkristallisieren aus Dimethylformamid unter Zusatz von wenig Zinkstaub wird die Verbindung rein erhalten; 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff. Ausbeute 22 g; F: 260 - 262°C unter Zersetzung.

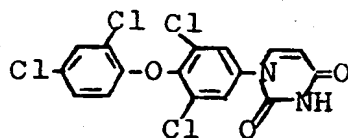
Unter Verwendung der unter Beispiel C) aufgeführten 4-Amino-diphenyl-äther-derivate können analog die folgenden Harnstoff-derivate hergestellt werden:

- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(4'-jod-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 250 - 252°C;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(2',6'-dimethyl-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 205-206°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(2',6'-dichlor-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 230 - 232°C;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(2',4',6'-trichlor-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 229 - 230°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(3'-methyl-4'-methylmercapto-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 238-239°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(3'-methyl-4'-dimethylamino-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 229-230°C Zers.;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(4'-methylsulfonyl-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 261-262°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(4'-brom-3'-chlor-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 257°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(1'-naphthoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 250-252°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(4- \langle 4'-chlor-phenoxy \rangle -phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 242-244°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dichlor-4-(4'-acetyl-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 244-246°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dibrom-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 246-247°C;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dibrom-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 247-248°C;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dibrom-4-(4'-jod-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 263-264°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dibrom-4-(3'-chlor-5'-methyl-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 243-245°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dijod-4-(4'-brom-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 268-270°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dijod-4-(4'-jod-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 271-273°C unter Zersetzung;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3,5-Dimethyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 216-218°C;
- 1- $\overline{\text{L}}$ 3-Chlor-5-methyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl $\overline{\text{J}}$ -3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 232-233°C;

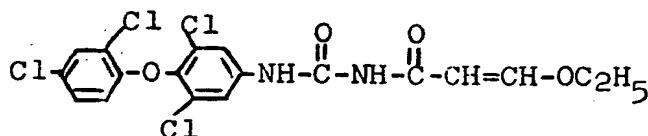
52.

b) 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-bromphenoxy)-phenyl]-uracil

10 g des unter a) hergestellten Harnstoffderivats werden mit 150 ml tert.-Butanol und 2,4 g Kalium-tert.-butylat 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum 20 Minuten auf 120°C erhitzt. Der Rückstand wird mit 500 ml Wasser bei 90°C aufgenommen und mit verdünnter Essigsäure neutralisiert. Man filtiert, trocknet und kristallisiert aus Essigsäure um. Ausbeute: 6 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-bromphenoxy)-phenyl]-uracil; F: 288 - 290°C

Beispiel 91-[3,5-Dichlor-4-(2',4'-dichlor-phenoxy)-phenyl]-uracil

a) 1-[3,5-Dichlor-4-(2',4'-dichlor-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff



15 g Silbercyanat und 7,8 g 3-Äthoxy-acrylsäurechlorid werden in 200 ml trockenem Benzol 1 Std. bei 40°C verrührt und dann unter Feuchtigkeitsausschluß von den Silbersalzen abfiltriert. Zu der so erhaltenen Lösung von 3-Äthoxy-acryloyl-isocyanat werden langsam bei 10°C 17,0 g 2,6,2',4'-Tetrachlor-4-amino-diphenyläther eingetragen und anschließend 1 Std. bei 40°C gerührt. Danach verdünnt man mit dem gleichen Volumen Petroläther, filtriert und trocknet. Durch Umkristallisieren aus Dimethylformamid erhält man 20 g 1-[3,5-Dichlor-4-(2',4'-dichlorphenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff. F: 263 - 264°C unter Zersetzung.

Unter Verwendung der unter Beispiel D aufgeführten 4-Amino-diphenyläther-Derivate können analog die folgenden Harnstoff-derivate hergestellt werden:

- 1- \angle -3,5-Dichlor-4-(4'-methoxy-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 232-234°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3,5-Dibrom-4-(4'-brom-3'-chlor-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 252-253°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3,5-Dichlor-4-(4'-äthylsulfonyl-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 236-237°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3,5-Dibrom-4-(4-methoxy-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 231-233°C;
- 1- \angle -3-Brom-5-methyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 228-233°C;
- 1- \angle -3-Brom-5-chlor-4-(4'-jodphenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 260-261°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3,5-Dibrom-4-(4'-methylsulfonyl-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 260-261°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3,5-Dichlor-4-(2',4',5'-trichlor-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 252-253°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-2'-methyl-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 269-270°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3,5-Dichlor-4-(4'-acetylamino-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 259-260°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3,5-Dichlor-4-(4'- \langle 2"-oxo-pyrrolidinyl \rangle -phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 237-240°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3-Brom-5-chlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 248-250°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3-Chlor-5-jod-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 257-258°C unter Zersetzung;
- 1- \angle -3,5-Dichlor-4-(3-dimethylamino-4-methyl-phenoxy)-phenyl_7-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 235-236°C;

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-fluor-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 244 - 245°C unter Zersetzung

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-(2'',5''-dimethyl-pyrryl)-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 240 - 242°C unter Zersetzung

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-cyan-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 243 - 244°C unter Zersetzung

1-[3,5-Dichlor-4-(2', 4', 6'-trichlor-3'-methyl-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 249 - 251°C unter Zersetzung

1-[3,5-Dichlor-4-(2', 3'-dimethyl-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 248 - 249°C unter Zersetzung

1-[3,5-Dichlor-4-(5', 6', 7', 8'-tetrahydro-1'-naphthoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 247 - 248°C unter Zersetzung

1-[3,5-Dichlor-4-(3'-chlor-2'-methyl-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 246 - 249°C unter Zersetzung

1-[3,5-Dichlor-4-(5'-methoxy-1'-naphthoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 243 - 244°C

1-(3,5-Dichlor-4-phenoxy-phenyl)-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 237 - 239°C

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-2', 3'-dimethyl-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff; F: 247 - 248°C

1-[3,5-Dichlor-4-(2'-Chlor-4'-methylsulfonyl-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff;
F: 273 - 275°C unter Zersetzung.

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-methylmercapto-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff;
F: 265 - 267°C

1-[3,5-Dichlor-4-(2'-chlor-4'-acetylamino-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff;
F: 244 - 246°C unter Zersetzung

1- $\overline{\text{3,5}}$ -Dichlor-4-(2',3'-dichlor-4'-acetylamino-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff;

F: 250-252°C unter Zersetzung;

1- $\overline{\text{3,5}}$ -Dichlor-4-(3'-chlor-4'-acetylamino-phenoxy)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff;

F: 267°C unter Zersetzung;

1- $\overline{\text{3,5}}$ -Dichlor-4-(4'-acetylamino-naphthoxy- $\langle 1 \rangle$)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff;

F: 234-236°C unter Zersetzung;

1- $\overline{\text{3,5}}$ -Dichlor-4-(4'-chlor-naphthoxy- $\langle 1 \rangle$)-phenyl]-3-(3-äthoxy-acryloyl)-harnstoff;

F: 265-267°C unter Zersetzung;

b) 1- $\overline{\text{3,5}}$ -Dichlor-4-(2',4'-dichlor-phenoxy)-phenyl]-uracil

16,0 g des unter a) hergestellten Harnstoffderivates werden mit 4,3 g Kalium-tert.-butylat (90%ig) in 200 ml tert.-Butanol 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt, danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand 20 Minuten bei 15 Torr auf 100°C erwärmt. Anschließend wird der Ansatz mit 400 ml Wasser bei 90°C verrührt, mit verdünnter Essigsäure angesäuert, abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Eisessig erhält man 12 g Uracilderivat vom F: 180-184°C.

Analog erhält man aus den unter a) aufgeführten Harnstoffderivaten die folgenden Uracile:

1- $\overline{\text{3,5}}$ -Dichlor-4-(4'-methoxy-phenoxy)-phenyl]-uracil;

F: 256-257°C;

1- $\overline{\text{3,5}}$ -Dibrom-4-(4'-brom-3'-chlor-phenoxy)-phenyl]-uracil;

F: 268-270°C;

1- $\left[3,5\text{-Dichlor-4-(4'-äthylsulfonyl-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$
F: 243 - 245°C

1- $\left[3,5\text{-Dibrom-4-(4'-methoxy-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$
F: 258 - 260°C

1- $\left[3\text{-Brom-5-methyl-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$
F: 231 - 233°C

1- $\left[3\text{-Brom-5-chlor-4-(4'-jod-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$
F: 304 - 306°C

1- $\left[3,5\text{-Dibrom-4-(4'-methylsulfonyl-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$
F: 305 - 307°C

1- $\left[3,5\text{-Dichlor-4-(2',4',5'-trichlor-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$
F: 233 - 234°C

1- $\left[3,5\text{-Dichlor-4-(4'-chlor-2'-methyl-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$
F 237 - 239°C

1- $\left[3,5\text{-Dichlor-4-(4'-acetylamino-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$
F: 325 - 327°C unter Zersetzung

1- $\left[3,5\text{-Dichlor-4-(4'-<2"-oxo-pyrrolidiny>-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$ F: 278 - 279°C

1- $\left[3\text{-Brom-5-chlor-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$
F: 274 - 276°C

1- $\left[3\text{-Chlor-5-jod-4-(4'-chlor-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$
F: 265 - 266°C

1- $\left[3,5\text{-Dichlor-4-(3'-dimethylamino-4'-methyl-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$ F: 128 - 130°C

1- $\left[3,5\text{-Dichlor-4-(4'-fluor-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$ F: 248-250°C

1- $\left[3,5\text{-Dichlor-4-(4'-<2",5"-dimethyl-pyrryl>-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$ F: 210 - 212°C

1- $\left[3,5\text{-Dichlor-4-(4'-cyan-phenoxy)-phenyl}\right]\text{-uracil};$ F: 247 - 248°C

- 57 -

- 1-[3,5-Dichlor-4-(2',4',6'-trichlor-3'-methyl-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 232 - 233°C
- 1-[3,5-Dichlor-4-(2',3'-dimethyl-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 256 - 257°C
- 1-[3,5-Dichlor-4-(5',6',7',8'-tetrahydro-1'-naphthoxy)-phenyl]-uracil; F: 237 - 240°C
- 1-[3,5-Dichlor-4-(3'-chlor-2'-methyl-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 243 - 246°C
- 1-[3,5-Dichlor-4-(5'-methoxy-1'-naphthoxy)-phenyl]-uracil; F: 288 - 289°C
- 1-[3,5-Dichlor-4-phenoxy-phenyl]-uracil; F: 229 - 231°C
- 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-2',3'-dimethyl-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 223 - 225°C
- 1-[3,5-Dichlor-4-(2'-chlor-4'-methylsulfonyl-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 315 - 317°C
- 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-methylmercapto-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 265 - 267°C
- 1-[3,5-Dichlor-4-(2'-chlor-4'-acetylamino-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 332 - 334°C unter Zersetzung
- 1-[3,5-Dichlor-4-(2',3'-dichlor-4'-acetylamino-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 334 - 335°C unter Zersetzung
- 1-[3,5-Dichlor-4-(3'-chlor-4'-acetylamino-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 280 - 282°C unter Zersetzung
- 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-acetylamino-naphthoxy-⟨1⟩)-phenyl]-uracil; F: 311 - 312°C unter Zersetzung
- 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-chlor-naphthoxy-⟨1⟩)-phenyl]-uracil; F: 188 - 191°C

Le A 16 267

- 58 -

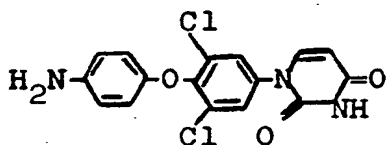
609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 10

. 59 .

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-amino-phenoxy)-phenyl]-uracil



8,0 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-acetyl-amino-phenoxy)-phenyl]-uracil werden in 100 ml 48 %iger Bromwasserstoffsäure 1 Std. unter Rückfluß erhitzt; dabei tritt zunächst Lösung ein, nach kurzer Zeit fällt das Reaktionsprodukt dann aus. Man engt i. Vak. ein, verdünnt mit Wasser, neutralisiert durch Zusatz von verd. Ammoniak, filtriert und trocknet. Ausbeute 6 g, F: 265 - 266°C.

Analog erhält man durch Verseifung mit 48 %iger Bromwasserstoffsäure aus den entsprechenden Acetylaminoderivaten die folgenden Uracile:

1-[3,5-Dichlor-4-(2'-chlor-4'-amino-phenoxy)-phenyl]-uracil;
F: 194 - 198°C

1-[3,5-Dichlor-4-(2',3'-dichlor-4'-amino-phenoxy)-phenyl]-uracil;
F: 277 - 279°C unter Zersetzung

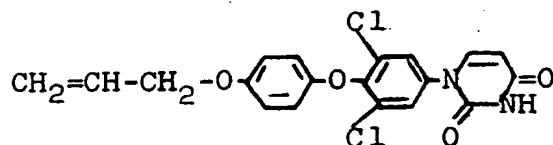
1-[3,5-Dichlor-4-(3'-chlor-4'-amino-phenoxy)-phenyl]-uracil;
F: 247 - 249°C

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-amino-naphthoxy-<1>)-phenyl]-uracil;
F: 252 - 255°C

Beispiel 11

. 60 .

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-allyloxy-phenoxy)-phenyl]-uracil



6,0 g 1-[3,5-Dichlor-4-(4'-hydroxy-phenoxy)-phenyl]-uracil werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0° 2,5 g Kalium-tert.-butylat (90 %ig) eingetragen; dabei kristallisiert das Kaliumsalz des Uracilderivates aus. Danach werden 2,0 g Allylbromid zugegeben und 12 Stdn. bei 20° gerührt, wobei Lösung eintritt. Man fällt durch Zusatz von Wasser, filtriert, trocknet und kristallisiert aus Toluol um. Ausbeute 4,0 g; F: 186 - 187° (nach Trocknung bei 100°C/10 Torr).

Analog erhält man mit Chloraceton das

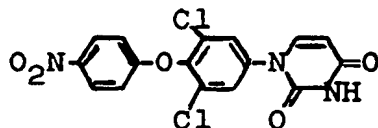
1-[3,5-Dichlor-4-(4'-<2"-oxo-propoxy>-phenoxy)-phenyl]-uracil;
F: 275 - 280°C

mit N,N-Dimethyl-2-chlor-äthylamin das

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-<2"-dimethylamino-äthoxy>-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 196 - 199°C.

Beispiel 12

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-nitro-phenoxy)-phenyl]-uracil



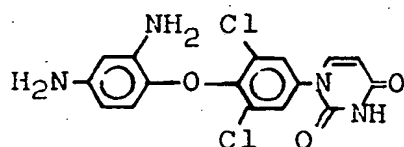
10,0 g 1-(3,5-Dichlor-4-phenoxy-phenyl)-uracil werden bei 5 - 10°C in 80 ml konz. Schwefelsäure gelöst und 3,3 g Kaliumnitrat fein

609836/0943

gepulvert eingetragen. Man rührt 1 Std. bei 15 - 20° und gießt auf Eis. Dann wird mit Ammoniaklösung neutral gestellt, das Produkt abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung wird aus Essigsäure umkristallisiert. Ausbeute 8 g; F: 273 - 275°C unter Zersetzung.

Beispiel 13

1-[3,5-Dichlor-4-(2',4'-diamino-phenoxy)-phenyl]-uracil

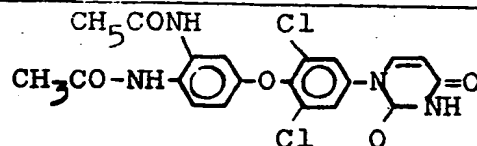


31,0 g 1-[3,5-Dichlor-4-(2',4'-dinitro-phenoxy)-phenyl]-uracil werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst, 5,0 g Raney-Nickel zugesetzt und bei 20 - 40°C unter 40 atü Wasserstoffdruck hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Man filtriert vom Katalysator ab, engt im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit 200 ml absolutem Äther und läßt kristallisieren.

Ausbeute 20,0 g 1-[3,5-Dichlor-4-(2',4'-diamino-phenoxy)-phenyl]-uracil vom F: 244 - 245°C nach Trocknung bei 140°C/10 Torr.

Beispiel 14

1-[3,5-Dichlor-4-(2',4'-bis-acetylamino-phenoxy)-phenyl]-uracil



4,0 g 1-[3,5-Dichlor-4-(2',4'-diamino-phenoxy)-phenyl]-uracil werden mit 20 ml Dioxan zum Rückfluß erhitzt und 3,0 g Acetanhydrid zugesetzt. Dabei tritt unter exothermer Reaktion Lösung ein. Nach 15 Minuten bei 90° setzt man Wasser bis zur Trübung zu und läßt kristallisieren.

Ausbeute 4,5 g 1-[3,5-Dichlor-4-(2',4'-bis-acetylamino-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 322 - 234°C unter Zersetzung.

Ersetzt man in vorstehender Vorschrift das Acetanhydrid durch 4,0 g Pyrokohlensäurediäthylester und arbeitet im übrigen wie angegeben, so erhält man 4,5 g 1-[3,5-Dichlor-4-(2',4'-bis-carbäthoxyamino-phenoxy)-phenyl]-uracil; F: 247 - 249°C unter Zersetzung.

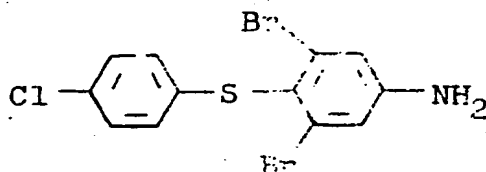
Le A 16 267

- 62 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

ung von Essig

Beispiel A2,6-Dibrom-4'-chlor-4-nitro-diphenylsulfid

a) 2,6-Dibrom-4'-chlor-4-nitro-diphenylsulfid

162 g 4-Chlor-thiophenol werden in 250 ml Dimethylsulfoxyd und 450 ml Benzol gelöst, 72 g Kaliumhydroxydpulver (88 %ig) zugegeben und unter Überleiten von Stickstoff das Wasser unter Rückfluß über einen Abscheider ausgekreist. Danach wird das Benzol bis 80°C bei 20 Torr abdestilliert. Die verbleibende Lösung von Kalium-4-chlor-thiophenolat in Dimethylsulfoxyd wird bei 0 - 5°C zu einer Lösung von 400 g 3,4,5-Tribrom-nitrobenzol in 600 ml Dimethylformamid zugetropft und der Ansatz 12 Stunden bei 20°C gerührt. Danach wird in 5 l Wasser eingerührt, das Reaktionsprodukt abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 460 g 2,6-Dibrom-4'-chlor-4-nitro-diphenylsulfid, F: 104 - 106°C (aus Aceton).

Analog können erhalten werden:

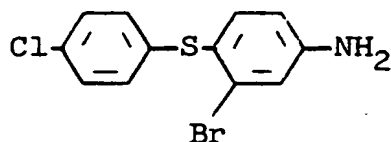
aus 4-Chlor-thiophenol und 3,4-Dibrom-nitrobenzol das 2-Brom-4'-chlor-4-nitro-diphenylsulfid; F: 125 - 126°C;

aus 4-Chlor-thiophenol und 4-Brom-3-methyl-nitrobenzol das 2-Methyl-4'-chlor-4-nitro-diphenylsulfid; F: 95 - 97°C;

- 64.

b) 2,6-Dibrom-4'-chlor-4-amino-diphenylsulfid

250 g 2,6-Dibrom-4'-chlor-4-nitro-diphenylsulfid werden in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst, 10 g wasserfreier Raney-Nickel-Katalysator zugegeben und der Ansatz bei 50 - 60°C und 50 atü Wasserstoffdruck hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Danach wird vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 175 g; F: 129 - 132°C.

Beispiel B2-Brom-4'-chlor-4-amino-diphenylsulfid

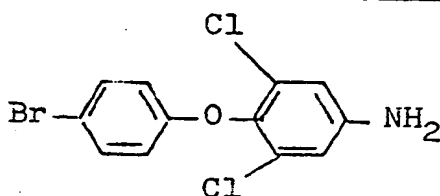
150 g 2-Brom-4'-chlor-4-nitro-diphenylsulfid werden in eine Lösung von 335 g Zinn-II-chlorid-dihydrat in 400 ml konzentrierter Salzsäure und 100 ml Dioxan bei 70 - 80°C eingetragen. Die Reduktion verläuft exotherm; man erwärmt anschließend noch 30 Minuten auf 100°C und gießt in ein Gemisch aus 1,2 l 40 %iger Natronlauge und 1,2 kg Eis. Die ausgefällte Aminoverbindung wird abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung kristallisiert man aus Aceton oder Toluol um; Ausbeute 105 g; F: 60 - 62°C.

Analog wird aus 2-Methyl-4'-chlor-4-nitro-diphenylsulfid 2-Methyl-4'-chlor-4-amino-diphenylsulfid vom F: 65 - 66°C erhalten.

609836/0943

Beispiel C

. 65 .

2,6-Dichlor-4'-brom-4-amino-diphenyläther

a) 2,6-Dichlor-4'-brom-4-nitro-diphenyläther

60 g 4-Bromphenol werden in einem Gemisch aus 120 ml Dimethylsulfoxid und 300 ml Benzol gelöst, 24 g Ätzalkali-pulver (88%ig) zugegeben und das Wasser azeotrop über einen Abscheider ausgekreist. Anschließend wird das Benzol bei 20 Torr und 60°C abdestilliert. Die verbleibende Lösung von Kalium-4-brom-phenolat in Dimethylsulfoxid tropft man bei 10°C zu einer Lösung von 79 g 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol in 300 ml Dimethylformamid. Anschließend wird noch 12 Stunden bei 20°C gerührt, der Ansatz in 5 l Wasser eingerührt, das Reaktionsprodukt abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 120 g; F: 121-122°C.

Analog können erhalten werden:

Aus 4-Jod-phenol und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol der 2,6-Dichlor-4'-jod-4-nitro-diphenyläther; F: 135-137°C;
 aus 2,6-Dimethyl-phenol und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol der 2,6-Dichlor-2',6'-dimethyl-4-nitro-diphenyläther; F: 109-111°C;
 aus 2,6-Dichlor-phenol und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol der 2,6,2',6'-Tetrachlor-4-nitro-diphenyläther; F: 141-143°C;
 aus 2,4,6-Trichlor-phenol und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol der 2,6,2',4',6'-Pentachlor-4-nitro-diphenyläther; F: 100-101°C;
 aus 3-Methyl-4-methylmercapto-phenol und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol der 2,6-Dichlor-3'-methyl-4'-methylmercapto-4-nitro-diphenyläther; F: 83-86°C;
 aus 3-Methyl-4-dimethylamino-phenol und 3,4,5-Trichlor-

. 66 .

257 17

nitrobenzol der 2,6-Dichlor-3'-methyl-4'-dimethylamino-4-nitro-diphenyläther; F: 65-66°C;
aus 4-Methylsulfonyl-phenol und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol der 2,6-Dichlor-4'-methylsulfonyl-4-nitro-diphenyläther; F: 163-165°C;
aus 4-Brom-3-chlor-phenol und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol der 2,6,3'-Trichlor-4'-brom-4-nitro-diphenyläther; F: 110-112°C;
aus 1-Hydroxy-naphthalin und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol das 3,5-Dichlor-4-(1'-naphthoxy)-nitrobenzol; F: 100-102°C;
aus 4'-Chlor-4-hydroxy-diphenyläther und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol das 3,5-Dichlor-4-(4-(4'-chlor-phenoxy)-phenoxy)-nitrobenzol; F: 182-184°C;
aus 4-Chlor-phenol und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol der 2,6,4'-Trichlor-4-nitro-diphenyläther; F: 101-103°C;
aus 4-Hydroxy-acetophenon und 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol der 2,6-Dichlor-4'-acetyl-4-nitro-diphenyläther; F: 123-125°C;
aus 4-Chlor-phenol und 3,4,5-Tribrom-nitrobenzol der 2,6-Dibrom-4'-chlor-4-nitro-diphenyläther; F: 128-130°C;
aus 4-Brom-phenol und 3,4,5-Tribrom-nitrobenzol der 2,6,4'-Tribrom-4-nitro-diphenyläther; F: 126-128°C;
aus 4-Jod-phenol und 3,4,5-Tribrom-nitrobenzol der 2,6-Dibrom-4'-jod-4-nitro-diphenyläther; F: 135-137°C;
aus 3-Chlor-5-methyl-phenol und 3,4,5-Tribrom-nitrobenzol der 2,6-Dibrom-3'-chlor-5'-methyl-4-nitro-diphenyläther; F: 177-179°C;
aus 4-Brom-phenol und 4-Brom-3,5-dijod-nitrobenzol der 2,6-Dijod-4'-brom-4-nitro-diphenyläther; F: 138-140°C;
aus 4-Jod-phenol und 4-Brom-3,5-dijod-nitrobenzol der 2,6,4'-Trijod-4-nitro-diphenyläther; F: 147-149°C;
aus 4-Chlor-phenol und 4-Chlor-3,5-dimethyl-nitrobenzol der 2,6-Dimethyl-4'-chlor-4-nitro-diphenyläther; F: 137-138°C;
aus 4-Chlor-phenol und 3,4-Dichlor-5-methyl-nitrobenzol der 2,4'-Dichlor-6-methyl-4-nitro-diphenyläther; F: 113-114°C.

Le A 16 267

- 66 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

. 67 .

b) 2,6-Dichlor-4'-brom-4-amino-diphenyläther

110 g 2,6-Dichlor-4'-brom-4-nitro-diphenyläther nach a) hergestellt werden bei 80°C in eine Lösung von 226 g Zinn-II-chlorid-dihydrat in 200 ml konzentrierter Salzsäure und 150 ml Dioxan eingetragen. Anschließend wird noch 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Danach gießt man den Ansatz in 1 l 40%ige Natronlauge und 1 l Eiswasser, filtriert, wäscht neutral und trocknet. Ausbeute 90 g; F: 149-150°C (aus Toluol).

Analog können erhalten werden:

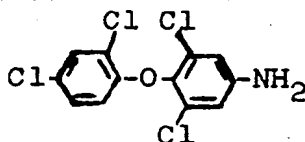
- 2,6-Dichlor-4'-jod-4-amino-diphenyläther; F: 148-149°C;
- 2,6-Dichlor-2',6'-dimethyl-4-amino-diphenyläther; F: 168-169°C;
- 2,6,2',6'-Tetrachlor-4-amino-diphenyläther; F: 170-172°C;
- 2,6,2',4',6'-Pentachlor-4-amino-diphenyläther; F: 177-178°C;
- 2,6-Dichlor-3'-methyl-4'-methylmercapto-4-amino-diphenyläther; F: 136-137°C;
- 2,6-Dichlor-3'-methyl-4'-dimethylamino-4-amino-diphenyläther; F: 139-140°C;
- 2,6-Dichlor-4'-methylsulfonyl-4-amino-diphenyläther; F: 204-206°C;
- 2,6,3'-Trichlor-4'-brom-4-amino-diphenyläther; F: 144-146°C;
- 3,5-Dichlor-4-(1'-naphthoxy)-anilin; F: 106-107°C;
- 3,5-Dichlor-4-(4-(4'-chlor-phenoxy)-phenoxy)-anilin; F: 115-117°C;
- 2,6,4'-Trichlor-4-amino-diphenyläther; F: 158-160°C;
- 2,6-Dichlor-4'-acetyl-4-amino-diphenyläther; F: 116-119°C;
- 2,6-Dibrom-4'-chlor-4-amino-diphenyläther; F: 136-138°C;
- 2,6,4'-Tribrom-4-amino-diphenyläther; F: 146-147°C;
- 2,6-Dibrom-4'-jod-4-amino-diphenyläther; F: 170-171°C;
- 2,6-Dibrom-3'-chlor-5'-methyl-4-amino-diphenyläther; F: 157-158°C;
- 2,6-Dijod-4'-brom-4-amino-diphenyläther; F: 147-149°C;
- 2,6,4'-Trijod-4-amino-diphenyläther; F: 196-197°C;
- 4'-Chlor-2,6-dimethyl-4-amino-diphenyläther; F: 100-101°C;
- 2,4'-Dichlor-6-methyl-4-amino-diphenyläther; F: 140-141°C.

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel D

- 68 -

2,6,2',4'-Tetrachlor-4-amino-diphenyläther:

a) 2,6,2',4'-Tetrachlor-4-nitro-diphenyläther

65 g 2,4-Dichlor-phenol und 50 g Kalium-tert.-butylat (90 %ig) werden in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst und die Lösung bei 20 bis 30°C zugetropft zu einer Lösung von 91 g 3,4,5-Trichlor-nitrobenzol in 200 ml Dimethylformamid. Anschließend wird noch 1 Std. auf 80° erwärmt und der Ansatz dann in 4 ltr. Wasser von 80° eingerührt. Man filtriert das kristalline Reaktionsprodukt ab, wäscht mit warmem Wasser nach und trocknet. Ausbeute 137 g. F: 141 - 144°C. Das Produkt ist für die Weiterverarbeitung genügend rein; das Dünnschichtchromatogramm zeigt keine Verunreinigungen.

Analog können hergestellt werden:

2,6-Dichlor-4'-methoxy-4-nitro-diphenyläther; F: 141 - 143°C

2,6,4'-Tribrom-3'-chlor-4-nitro-diphenyläther; F: 129 - 132°C

2,6-Dichlor-4'-äthylsulfonyl-4-nitro-diphenyläther; F: 125 - 128°C

2,6-Dibrom-4'-methoxy-4-nitro-diphenyläther; F: 150 - 151°C

2-Brom-6-methyl-4'-chlor-4-nitro-diphenyläther; F: 120 - 124°C

2-Brom-6-chlor-4'-jod-4-nitro-diphenyläther; F: 128 - 129°C

2,6-Dibrom-4'-methylsulfonyl-4-nitro-diphenyläther; F: 176-178°C

2,6,2',4',5'-Trichlor-4-nitro-diphenyläther; F: 101 - 104°C

2,6,4'-Trichlor-2'-methyl-4-nitro-diphenyläther; F: 124 - 127°C

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

- 2,6-Dichlor-4'-acetylamino-4-nitro-diphenyläther; F: 206 - 208°C
- 2,6-Dichlor-4'-(2"-oxo-pyrrolidinyl)-4-nitro-diphenyläther;
F: 181 - 182°C
- 2-Brom-4',6-dichlor-4-nitro-diphenyläther; F: 108 - 110°C
- 2,4'-Dichlor-6-jod-4-nitro-diphenyläther; F: 114 - 116°C
- 2,6-Dichlor-3'-dimethylamino-4'-methyl-4-nitro-diphenyläther;
F: 93 - 96°C
- 2,6-Dichlor-4'-fluor-4-nitro-diphenyläther; F: 117 - 119°C
- 2,6-Dichlor-4'-(2",5"-dimethyl-pyrryl)-4-nitro-diphenyläther;
F: 179 - 181°C
- 2,6-Dichlor-4'-cyan-4-nitro-diphenyläther; F: 138 - 140°C
- 2,6,2',4',6'-Pentachlor-3'-methyl-4-nitro-diphenyläther;
F: 141 - 145°C
- 2,6-Dichlor-2',3'-dimethyl-4-nitro-diphenyläther; F: 101 - 104°C
- 2,6-Dichlor-5',6',7',8'-tetrahydro-4-nitro-phenyl-naphthyl-(1')-
äther; F: 132 - 134°C
- 2,6,3'-Trichlor-2'-methyl-4-nitro-diphenyläther; F: 102 - 104°C
- 2,6-Dichlor-5'-methoxy-4-nitro-phenyl-naphthyl-(1')-äther;
F: 140 - 142°C
- 2,6,4'-Trichlor-2',3'-dimethyl-4-nitro-diphenyläther; F: 157-158°C
- 2,6,2'-Trichlor-4'-methylsulfonyl-4-nitro-diphenyläther;
F: 208 - 210°C
- 2,6-Dichlor-4'-methylmercapto-4-nitro-diphenyläther;
F: 90 - 93°C
- 2,6,2'-Trichlor-4'-acetylamino-4-nitro-diphenyläther;
F: 159 - 161°C

2,6,2',3'-Tetrachlor-4'-acetylamino-4-nitro-diphenyläther;

F: 173 - 174°C

2,6,3'-Trichlor-4'-acetylamino-4-nitro-diphenyläther;

F: 188 - 191°C

2,6,4'-Trichlor-4-nitro-phenyl-naphthyl-(1')-äther;

F: 118 - 119°C

2,6-Dichlor-4'-acetylamino-4-nitro-phenyl-naphthyl-(1')-äther;

F: 232 - 234°C

b) 2,6,2',4'-Tetrachlor-4-amino-diphenyläther

135 g der unter a) hergestellten Nitroverbindung werden bei 80° in ein Gemisch aus 285 g Zinn-II-chlorid-dihydrat, 250 ml konz. Salzsäure und 80 ml Dioxan eingetragen. Die Temperatur steigt dabei auf 105°C. Man rührt noch 30 Min. bei 100°C, kühlt auf 50°C und gießt in ein Gemisch aus 1,2 ltr. 44 %iger Natronlauge und 1,2 ltr. Wasser. Nach dem Erkalten wird das Produkt abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute 114 g; F: 147 - 150°C nach dem Umkristallisieren aus Waschbenzin.

Analog können hergestellt werden:

2,6-Dichlor-4'-methoxy-4-amino-diphenyläther; F: 139 - 142°C

2,6,4'-Tribrom-3'-chlor-4-amino-diphenyläther; F: 143 - 144°C

2,6-Dichlor-4'-äthylsulfonyl-4-amino-diphenyläther; F: 147 - 148°C

2,6-Dibrom-4'-methoxy-4-amino-diphenyläther; F: 115 - 116°C

2-Brom-6-methyl-4'-chlor-4-amino-diphenyläther; F: 122 - 123°C

2-Brom-6-chlor-4'-jod-4-amino-diphenyläther; F: 153 - 155°C

2,6-Dibrom-4'-methylsulfonyl-4-amino-diphenyläther; F: 243 - 245°C

- 2,6,2',4',5'-Pentachlor-4-amino-diphenyläther; F: 132 - 134°C
- 2,6,4'-Trichlor-2'-methyl-4-amino-diphenyläther; F: 104 - 106°C
- 2,6-Dichlor-4'-acetylamino-4-amino-diphenyläther; F: 240 - 241°C
- 2,6-Dichlor-4'-(2"-oxo-pyrridinyl)-4-amino-diphenyläther;
F: 198 - 199°C
- 2-Brom-4',6'-dichlor-4-amino-diphenyläther; F: 138 - 140°C
- 2,4'-Dichlor-6-jod-4-amino-diphenyläther; F: 113 - 114°C
- 2,6-Dichlor-3'-dimethylamino-4'-methyl-4-amino-diphenyläther;
F: 88 - 90°C
- 2,6-Dichlor-4'-fluor-4-amino-diphenyläther; F: 140 - 143°C
- 2,6-Dichlor-4'-(2",5"-dimethyl-pyrryl)-4-amino-diphenyläther; F:
188 - 192°C
- 2,6-Dichlor-4'-cyan-4-amino-diphenyläther; F: 164 - 167°C
- 2,6,2',4',6'-Pentachlor-3'-methyl-4-amino-diphenyläther;
F: 130 - 133°C
- 2,6-Dichlor-2',3'-dimethyl-4-amino-diphenyläther; F: 104 - 107°C
- 2,6-Dichlor-5',6',7',8'-tetrahydro-4-amino-phenyl-naphthyl-(1')-
äther; F: 108 - 110°C
- 2,6,3'-Trichlor-2'-methyl-4-amino-diphenyläther; F: 81 - 82°C
- 2,6-Dichlor-5'-methoxy-4-amino-phenyl-naphthyl-(1')-äther;
F: 146 - 148°C
- 2,6,4'-Trichlor-2',3'-dimethyl-4-amino-diphenyläther; F: 142 - 145°C
- 2,6,2'-Trichlor-4'-methylsulfonyl-4-amino-diphenyläther;
F: 166 - 168°C
- 2,6-Dichlor-4'-methylmercapto-4-amino-diphenyläther;
F: 125 - 127°C
- 2,6,4'-Trichlor-4-amino-phenyl-naphthyl-(1')-äther;
F: 140 - 142°C

Le A 16 267

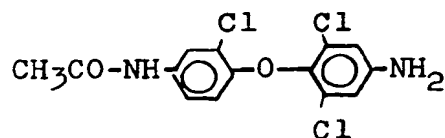
- 71 -

609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel E

. 72 .

2,6,2'-Trichlor-4'-acetylamino-4-amino-diphenyläther

110 g 2,6,2'-Trichlor-4'-acetylamino-4-nitro-diphenyläther werden mit 300 ml Methanol angerührt und mit 5,0 g Raney-Nickel versetzt. Danach wird bei 40 bis 60°C und einem Wasserstoffdruck von 60 atü hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Man filtriert die warme Lösung vom Katalysator ab, versetzt das Filtrat bis zur Trübung mit warmem Wasser und läßt kristallisieren.

Ausbeute 85 g; F: 180 - 183°C

Analog können die folgenden 4-Amino-diphenyl-derivate aus den entsprechenden Nitroverbindungen erhalten werden:

2,6,3'-Trichlor-4'-acetylamino-4-amino-diphenyläther;

F: 177 - 178°C

2,6,2',3'-Tetrachlor-4'-acetylamino-4-amino-diphenyläther;

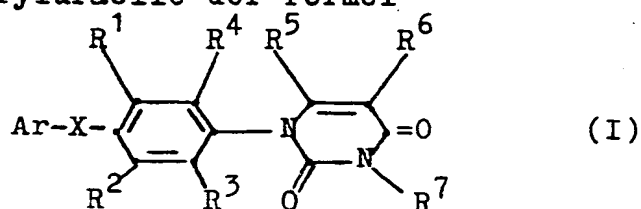
F: 223 - 225°C

2,6-Dichlor-4'-acetylamino-4-amino-diphenyläther; F: 240 - 241°C

2,6-Dichlor-4'-acetylamino-4-amino-phenyl-naphthyl-(1')-äther

F: 202 - 205°C

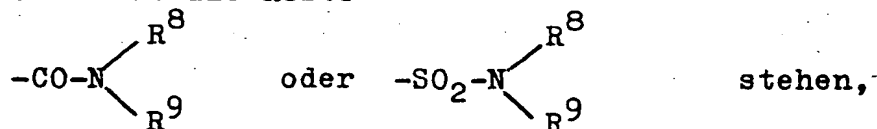
1.) 1-Aryluracile der Formel



in welcher

Ar für gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Tetrahydronaphthyl steht,

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Nitro, Acylamino, Nitril, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl oder für die Reste

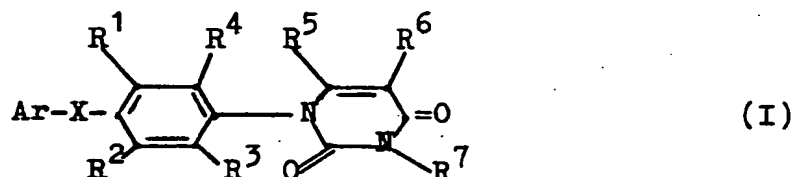


wobei R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl stehen können oder wobei R⁸ und R⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls weitere Heteroatome enthaltenden heterocyclischen Ring bilden können, und

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl oder Alkenyl stehen können, und

X für Sauerstoff, Schwefel, SO oder SO₂ steht.

2.) Verfahren zur Herstellung von 1-Aryluracilen der Formel

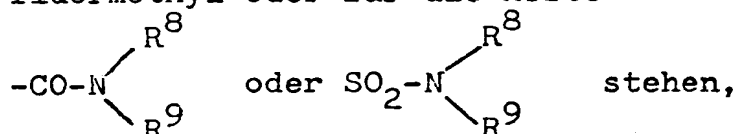


in welcher

-74-

Ar für gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Tetrahydronaphthyl steht,

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Nitro, Acylamino, Nitril, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl oder für die Reste



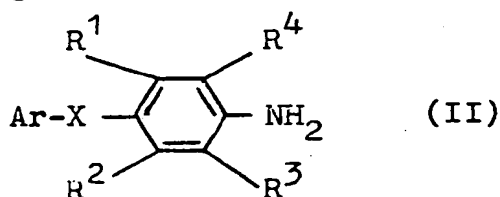
wobei R^8 und R^9 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl stehen können oder wobei R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls weitere Heteroatome enthaltenden heterocyclischen Ring bilden können, und

R^5 , R^6 , und R^7 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl oder Alkenyl stehen können und

X für Sauerstoff, Schwefel, SO oder SO_2 steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel



in welcher

Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

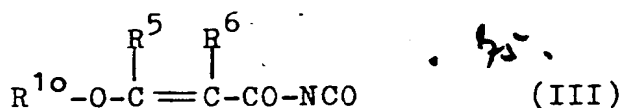
mit einem Acylisocyanat der Formel

Le A 16 267

- 74 -

609836/0943

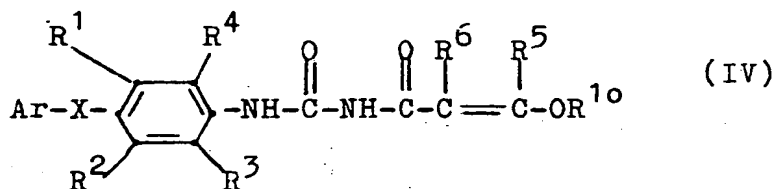
ORIGINAL INSPECTED



worin

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben und R^{10} für Alkyl steht,

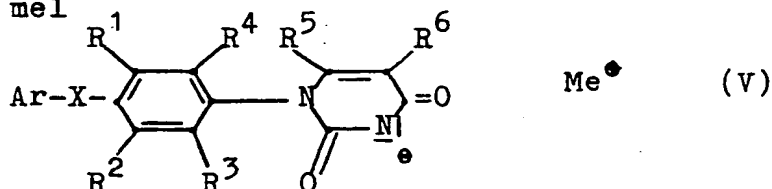
umsetzt und anschließend die hierbei erhaltenen Verbindungen der Formel



worin

Ar , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Alkalimetallalkoxiden behandelt und das so erhaltene Alkalisalz des entsprechenden Uracil-Derivates der Formel



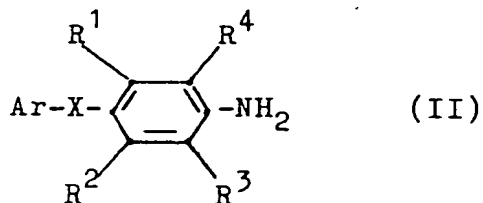
in welcher

Ar , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung besitzen und Me^{\oplus} für ein Alkalimetallkation steht,

durch Behandlung mit Säuren in das freie Uracil überführt und gegebenenfalls isoliert oder gegebenenfalls mit Alkylierungs- bzw. Alkenylierungsmitteln in N-Alkyl- bzw. N-Alkenylverbindungen überführt oder

b) Verbindungen der Formel

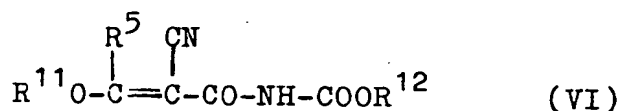
250 37



in welcher

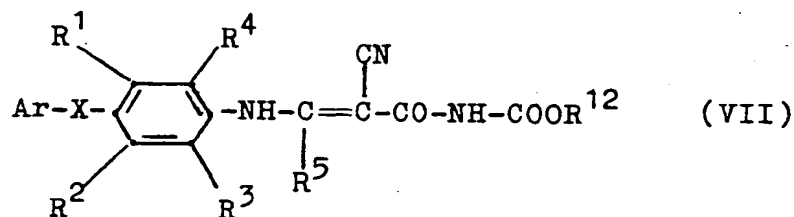
Ar, X, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit einer Verbindung der Formel



in welcher R⁵ die oben angegebene Bedeutung besitzt und R¹¹ und R¹² für Alkyl stehen,

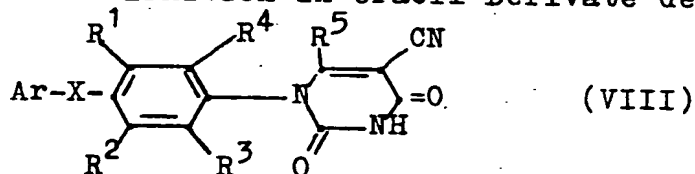
umsetzt und die so erhaltenen Enamin-Derivate der Formel



in welcher

Ar, X, R¹, R², R³, R⁴ und R¹² die oben angegebene Bedeutung besitzen,

durch Erhitzen in Uracil-Derivate der Formel



Le A 16 267

- 76 -

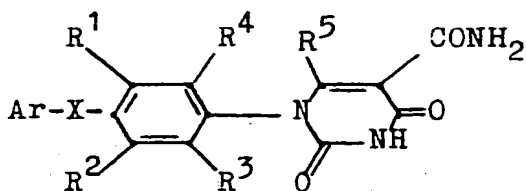
609836/0943

ORIGINAL INSPECTED

überführt, in welcher

Ar, X, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebene
Bedeutung besitzen,

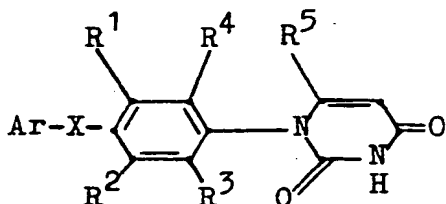
und gegebenenfalls isoliert, sowie durch Hydrolyse bei
höheren Temperaturen in Verbindungen der Formel



überführt, in welcher

Ar, X, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene
Bedeutung besitzen,

gegebenenfalls isoliert und durch weitere Hydrolyse
und Decarboxylierung in Verbindungen der Formel



überführt, und diese gegebenenfalls mit Alkylierungs-
bzw. Alkenylierungsmitteln in N-Alkyl- bzw. N-Alkenyl-
verbindungen überführt,

- 3.) Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem 1-Aryluracil gemäß Anspruch 1.
- 4.) Verfahren zur Herstellung von gegen Coccidiose wirksamen Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-Aryluracile gemäß Anspruch 1 mit inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.
- 5.) Verfahren zur Behandlung und Prophylaxe der Coccidiose, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-Aryluracile gemäß Anspruch 1 Tieren appliziert, die an Coccidiose erkrankt sind oder vor Coccidiose geschützt werden sollen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.